



**LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS  
ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS**  
**Sílvia Subirats Benet**

**ISBN: 978-84-693-4051-6**  
**Dipòsit Legal: T.995-2010**

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

**Tesi Doctoral**

**Lligands catalítics modulars derivats  
d'epòxids enantiopurs:  
aminoalcohols, aminotiols i isòsters peptídics**

**Sílvia Subirats Benet**

**Dirigida pel Dr. Miquel A. Pericàs (Institut Català d'Investigació Química-  
Universitat Rovira i Virgili) i el Dr.Ciril Jimeno (Institut Català  
d'Investigació Química-Universitat Rovira i Virgili)**

**Tarragona**

**Novembre 2009**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

Dr. Miquel A. Pericàs Brondo, Group Leader i Director de l'Institut Català d'Investigació Química,

CERTIFICO:

Que aquest treball, titulat "Lligands catalítics modulars derivats d'epòxids enantiopurs: aminotiols i isòsters peptídics", que presenta Sílvia Subirats Benet per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció a l'Institut Català d'Investigació Química en el corresponent grup de recerca.

Tarragona, 5 de novembre de 2009

Dr. Miquel A. Pericàs



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## **AGRAÏMENTS**

El projecte que implica una tesi doctoral és un camí llarg en què han intervingut moltes persones, la interconnexió de les quals ha permès desenvolupar aquest treball de recerca i a les quals he d'agrair profundament la seva aportació. Voldria agrair, en primer lloc, al meu Director de Tesi, Dr. Miquel A. Pericàs, per haver-me donat la possibilitat de desenvolupar aquest projecte de recerca que dona llum a una Tesi Doctoral. Voldria agrair tant els seus consells en el camp de la química com el suport que m'ha donat en tot moment.

Agraeixo al codirector de la Tesi, el Dr. Ciril Jimeno, la seva ajuda durant el desenvolupament d'aquest projecte.

Agrair la col·laboració del Dr. Anton Vidal, que m'ha ajudat i m'ha donat els seus consells per a la realització dels càlculs de les constants d'associació.

Agraeixo la col·laboració del Dr. Echavarren i la seva aportació en la hidratació catalítica d'alquins.

Agraeixo tots el companys de laboratori que han col·laborat en discussions químiques i que han estat al meu costat compartint espai de treball i experiències.

Agraeixo a la meva família tot el suport que m'han donat, en tots els aspectes de la vida, des del primer moment.

Agraeixo a Rafa que m'hagi fet costat sempre, compartint amb mi les alegries i el sofriment que comporta un camí tan llarg.



Consolider Ingenio 2010  
CSD2006-0003  
Diseño de Catalizadores  
para una Química Sostenible:  
una Aproximación Integrada



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## ÍNDIX

### Capítol 1- Introducció

<b>1. Introducció .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Síntesi asimètrica catalítica .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Epoxidació asimètrica .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1. Epoxidació asimètrica de Sharpless .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.2. Epoxidació asimètrica de Jacobsen .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.3. Epoxidació asimètrica de Shi .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. Aminoalcohols com a lligands quirals .....</b>	<b>16</b>
<b>1.4. Aminoesters com a lligands quirals .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Objectius .....</b>	<b>18</b>
<b>3. Bibliografia .....</b>	<b>19</b>

### Capítol 2- Addicions asimètriques d'acetilens terminals a aldehids

<b>1. Introducció i Antecedents: Síntesi enantioselectiva d'alcohols propargílics. ....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. Addició asimètrica d'acetilens terminals a aldehids.....</b>	<b>26</b>
<b>1.1.1. Addició amb acetilurs de bor. ....</b>	<b>28</b>
<b>1.1.2. Addició amb acetilurs de liti.....</b>	<b>29</b>
<b>1.1.3. Addició amb acetilurs de zinc.....</b>	<b>31</b>
<b>1.1.3.a. Sistemes alquí/ZnR<sub>2</sub>/ligand quiral.....</b>	<b>31</b>
<b>1.1.3.b. Sistemes alquí/base feble/complex de Zn(II) quiral.....</b>	<b>42</b>
<b>1.1.3.c. Sistemes alquí/ZnR<sub>2</sub>/ complex de Ti(IV) quiral....</b>	<b>44</b>
<b>1.2. Addició asimètrica d'acetilens a cetones.....</b>	<b>49</b>
<b>1.3. Reducció asimètrica de cetones proquirals.....</b>	<b>54</b>
<b>1.4. Bibliografia.....</b>	<b>59</b>

<b>2. Síntesi de lligands quirals.....</b>	<b>67</b>
<b>2.1. Introducció i antecedents. ....</b>	<b>67</b>
<b>2.2. Síntesi de 3-amino-2-alcohols derivats d'epòxids de Sharpless.....</b>	<b>73</b>
<b>2.3. Síntesi de 2-amino-3-alcohols derivats d'epòxids de Sharpless.....</b>	<b>76</b>
<b>2.4. Síntesi de 2,2-diaril-2-amino-1-alcohols derivats d'epòxids de Jacobsen o Shi.....</b>	<b>81</b>
<b>2.5 Síntesi de 2,2-diaril-1-amino-2-alcohols derivats d'epòxids de Jacobsen.....</b>	<b>86</b>
<b>2.6. Síntesi de 1,2-aminotols.....</b>	<b>92</b>
<b>2.7. Bibliografia.....</b>	<b>97</b>
<b>3. Addició d'acetilens terminals a aldehids.....</b>	<b>102</b>
<b>3.1. Addicions utilitzant dimetilzinc o dietilzinc.....</b>	<b>102</b>
<b>3.1.a. Addicions asimètriques d'alquilzinc catalitzades per aminoalcohols i oxazolidines.....</b>	<b>102</b>
<b>3.1.b. Addicions asimètriques d'alquilzinc catalitzades per aminotols.....</b>	<b>117</b>
<b>3.1.c. Conclusions .....</b>	<b>124</b>
<b>3.1.d. Bibliografia.....</b>	<b>125</b>
<b>3.2. Addicions utilitzant triflat de zinc.....</b>	<b>126</b>
<b>3.2.a. Addicions asimètriques d'alquilzinc catalitzades per aminoalcohols.....</b>	<b>126</b>
<b>3.2.b. Conclusions .....</b>	<b>132</b>
<b>3.2.c. Bibliografia.....</b>	<b>133</b>

### **Capítol 3- Isòsters de pèptids**

<b>1. Introducció.....</b>	<b>137</b>
<b>1.1. Isosterisme.....</b>	<b>137</b>
<b>1.1.1. Substitucions d'hidrògens per fluorurs.....</b>	<b>138</b>
<b>1.1.2. Substitucions amina i hidroxil .....</b>	<b>139</b>

1.1.3. Hidroxils i tiols.....	139
1.1.4. Bioisòster .....	142
1.1.5. Intercanvi d'àtoms o grups enllaçats per doble enllaç.....	142
1.1.6. Intercanvi d'àtoms o grups enllaçats per altres tipus d'enllaços.....	143
1.1.7. Intercanvi d'àtoms o grups enllaçats a quatre enllaços senzills.....	144
1.1.8. Bescanvi d'àtoms que formen part d'un cicle .....	145
1.1.9. Altres isòsters .....	145
1.2. Objectius .....	150
1.3. Bibliografia .....	151
2. Síntesi d'isòsters de pèptids.....	157
2.1. Introducció. ....	157
2.2. Resultats i discussió de resultats .....	160
a. Isòsters de dipèptid .....	160
b. Modificació d'isòsters de dipèptids .....	171
c. Isòsters de tripèptid .....	174
2.3. Conclusions .....	181
2.4. Bibliografia .....	181
3. Reaccions de transferència d'hidrogen .....	182
3.1. Introducció .....	182
3.1.a. Mecanismes .....	183
3.1.b. Lligands .....	185
3.1.c. Aplicacions .....	190
3.2. Resultats i discussió de resultats .....	193
3.3. Conclusions .....	212
3.4. Bibliografia .....	213
4. Reaccions de cianosililació .....	216
4.1. Introducció .....	216
4.2. Resultat i discussió de resultats .....	228
4.3. Conclusions .....	237
4.4. Bibliografia .....	239

## **Capítol 4- Experimental**

<b>1. Instrumentació .....</b>	<b>245</b>
<b>2. Metodologia general .....</b>	<b>246</b>
<b>2.1. Procediment per a la síntesi d'epoxièters .....</b>	<b>247</b>
<b>2.2. Procediment per a la síntesi d'aminoalcohols .....</b>	<b>250</b>
<b>2.3. Mètodes de síntesi d'aminoesters .....</b>	<b>255</b>
<b>2.4. Mètodes de síntesi d'aminoalcohols .....</b>	<b>258</b>
<b>2.5. Mètodes de síntesi derivats de la fluorenona.....</b>	<b>265</b>
<b>2.6. Mètode general de síntesi d'oxazolidines .....</b>	<b>270</b>
<b>2.7. Mètode general de síntesi d'aminotioacetats .....</b>	<b>272</b>
<b>2.8. Mètode general de síntesi d'aminoalcohols .....</b>	<b>276</b>
<b>2.9. Addicions d'alquilzinc a aldehids .....</b>	<b>279</b>
<b>2.10. Procediment general per a l'addició nucleòfila d'acetilens                 terminals a aldehid.....</b>	<b>285</b>
<b>2.11. Procediment per a l'esterificació d'alcohols propargílics .....</b>	<b>287</b>
<b>2.12. Procediment general per a l'obertura regioselectiva                 d'epòxids amb aminoesters .....</b>	<b>288</b>
<b>2.13. Procediment general per a la formació d'epòxids terminals ..</b>	<b>302</b>
<b>2.14. Procediment general per a l'obertura d'epòxids terminals .....</b>	<b>303</b>
<b>2.15. Síntesi de 1-feniletanol per reacció asimètrica de transferència                 d'hidrogen en presència de catalitzadors de ruteni .....</b>	<b>304</b>
<b>2.16. Procediment general per a les reaccions d'addició de TMSCHN                 a aldehids catalitzada per complexos de ruteni .....</b>	<b>305</b>
<b>3. Bibliografia.....</b>	<b>308</b>

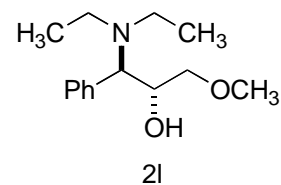
---

**ABREVIATURES**

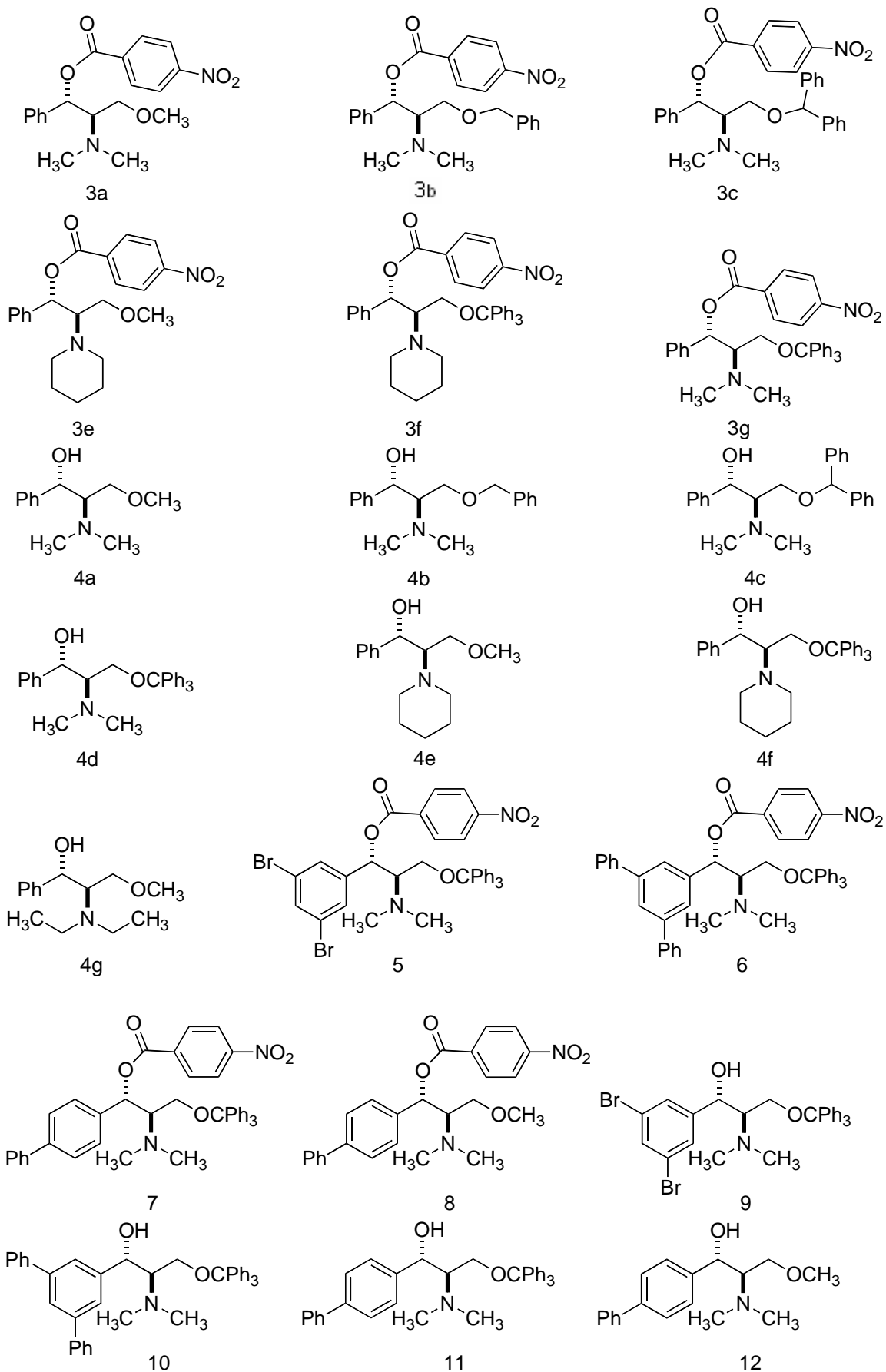
<b>ACN:</b>	Acetonitril
<b>APCI:</b>	Ionització química a pressió
<b>aq:</b>	Aquós
<b>CCF:</b>	Cromatografia en capa fina
<b>CI:</b>	Ionització química
<b>DCM:</b>	Diclorometà
<b>ee:</b>	excès enantiomèric
<b>EI:</b>	Impacte electrònic
<b>eq:</b>	Equivalents
<b>GC:</b>	Cromatografia de gasos
<b>HPLC:</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>HMRS:</b>	Espectrometria de masses d'alta resolució
<b>IR:</b>	Infraroig
<b>L:</b>	Lligand
<b>L*:</b>	Lligand quirals
<b>MW:</b>	Reactor de microones
<b>RMN:</b>	Ressonància magnètica nuclear
<b>T:</b>	Temperatura
<b>t:</b>	Temps
<b>THF:</b>	Tetrahidrofurà
<b>TMSCN:</b>	Cianur de trimetilsilil
<b>t<sub>r</sub>:</b>	Temps de retenció
<b>UV-vis:</b>	Ultraviolat-visible



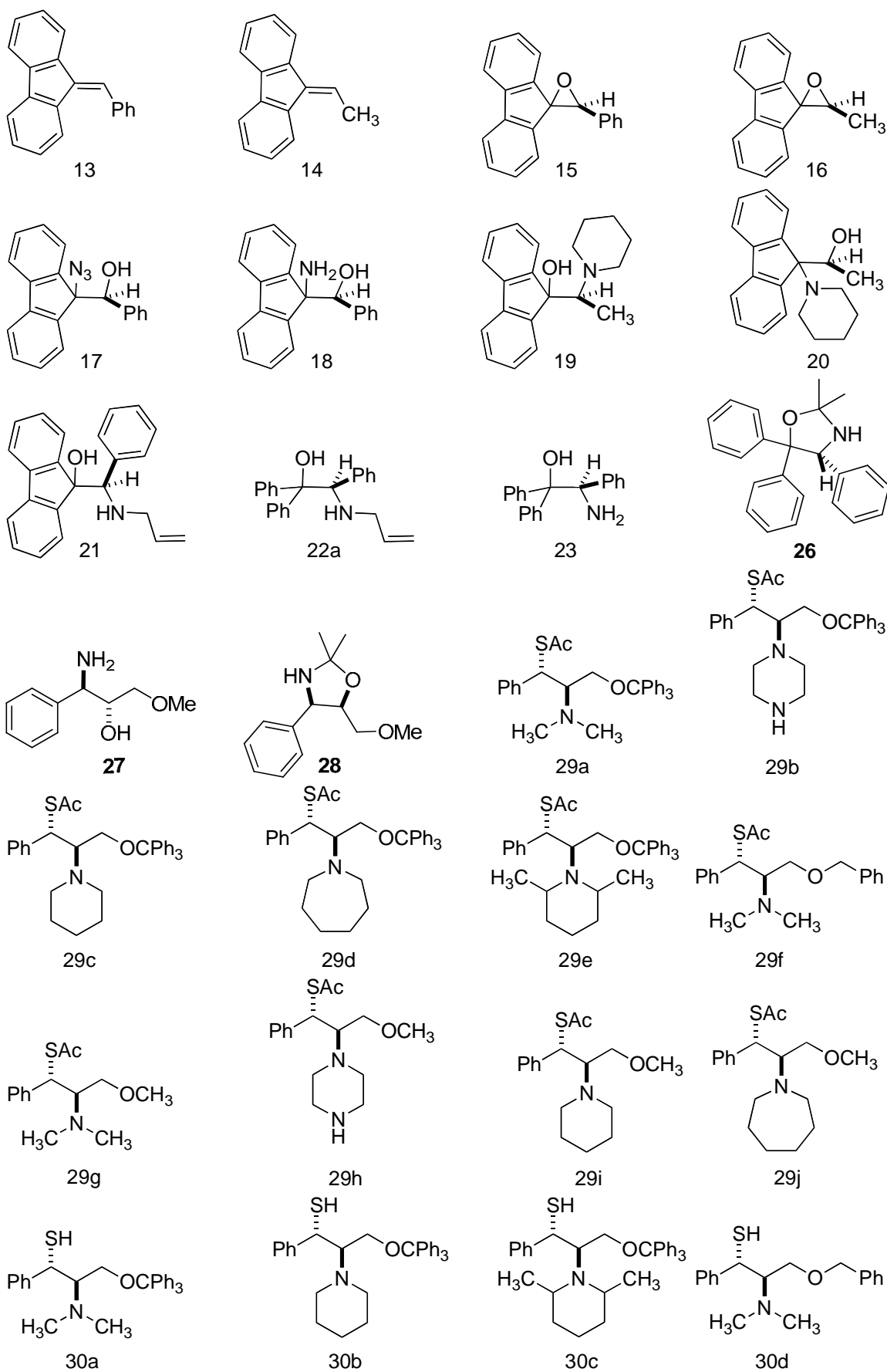




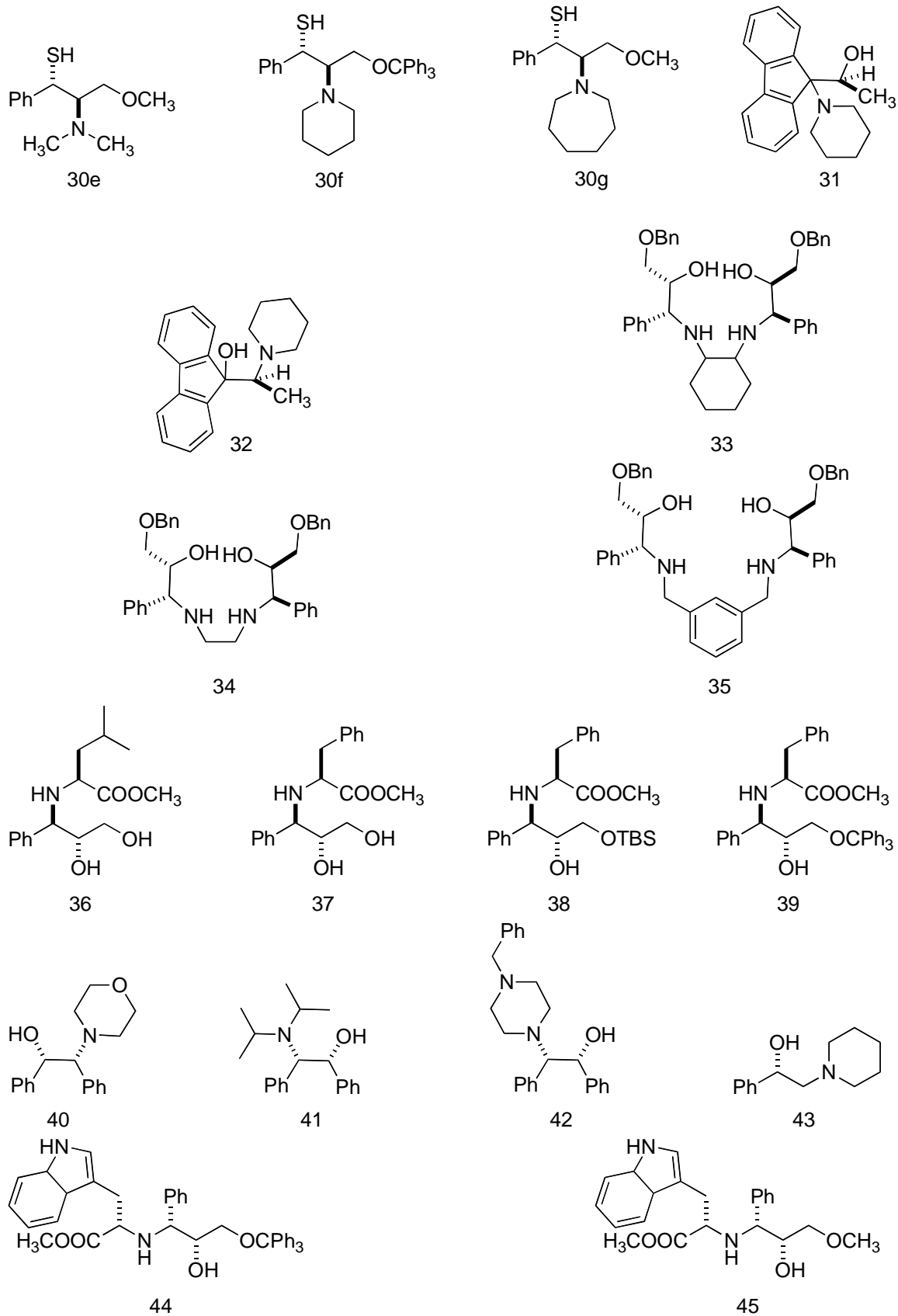
# *ÍNDEX ESTRUCTURES*



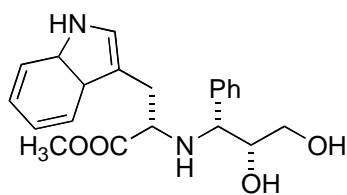
# *ÍNDEX ESTRUCTURES*



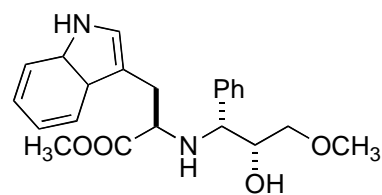
# ÍNDIX ESTRUCTURES



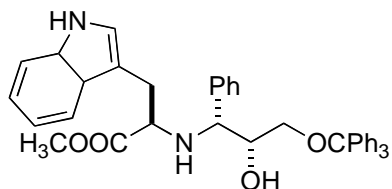
# *ÍNDEX ESTRUCTURES*



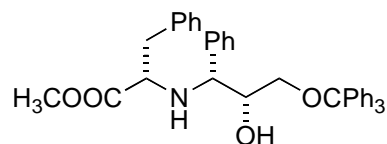
46



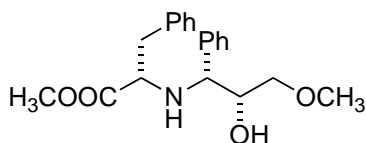
47



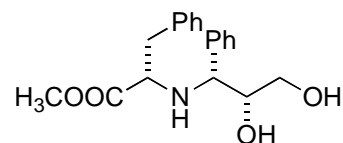
48



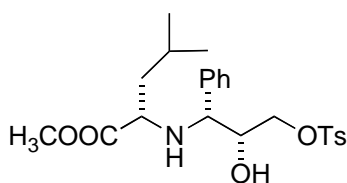
49



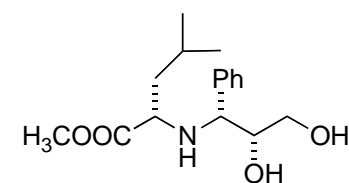
50



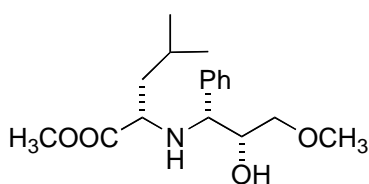
51



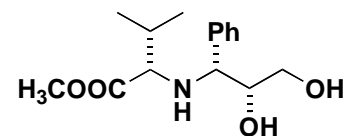
52



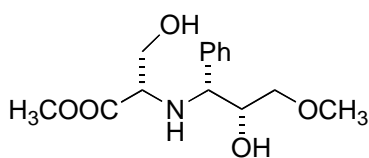
53



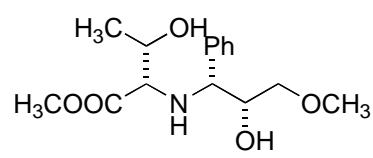
54



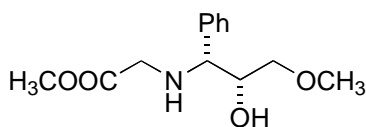
55



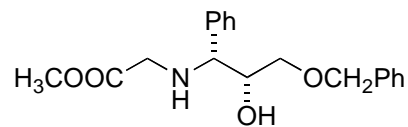
56



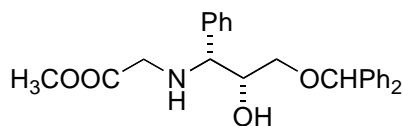
57



58

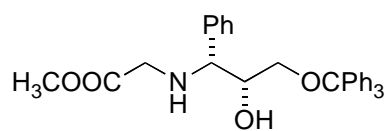


59

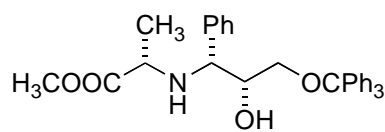


60

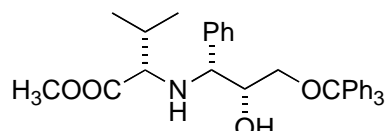
# ÍNDEX ESTRUCTURES



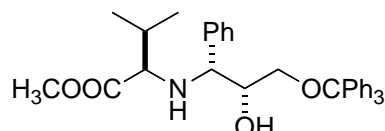
61



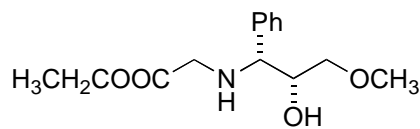
62b



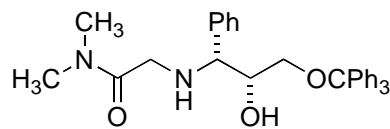
64



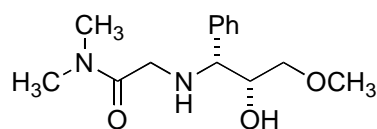
66



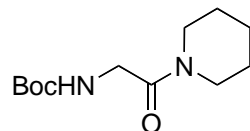
68



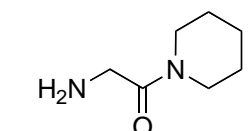
70



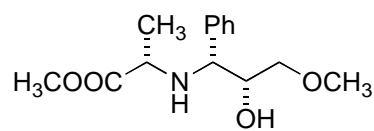
72



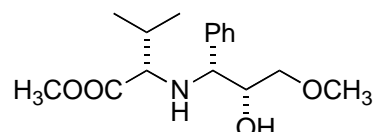
74



76

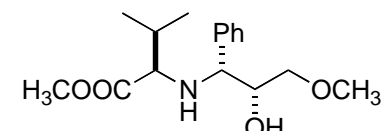


62a

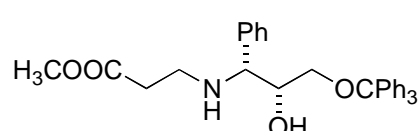


63

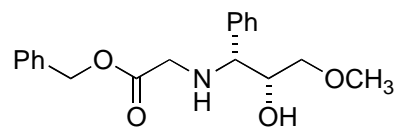
59



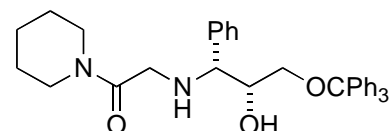
65



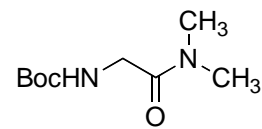
67



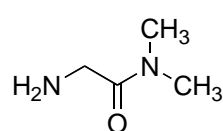
69



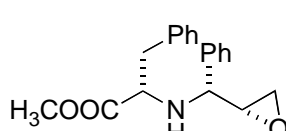
71



73

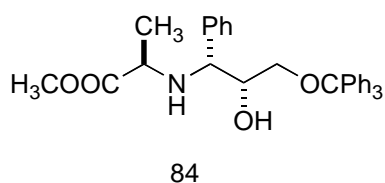
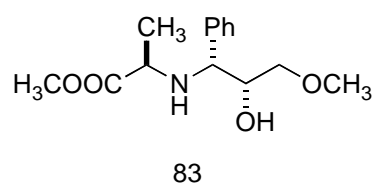
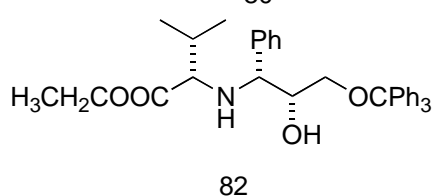
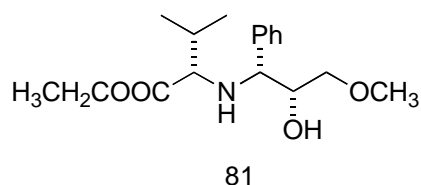
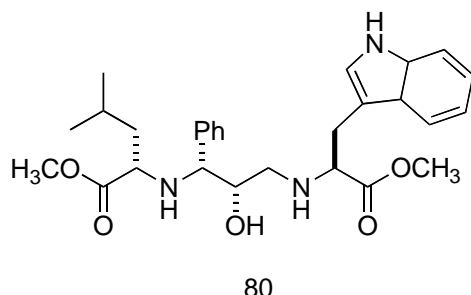
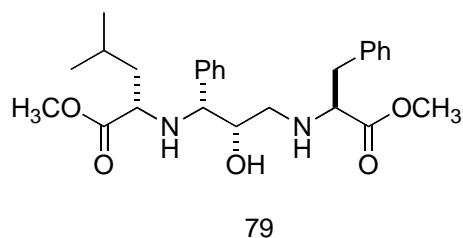
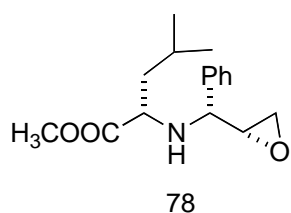


75



77

# *ÍNDEX ESTRUCTURES*





UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

# CAPÍTOL 1

## Introducció

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## 1. Introducció

La introducció del concepte de quiralitat en la química permet estudiar les estructures moleculars des del punt de vista espacial i conèixer l'efecte de la posició de diferents substituents.

Aquest concepte ja va ser introduït fa més d'un segle (1884, Baltimore Lectures) per Lord Kelvin, el qual parlà de figures geomètriques quirals quan la imatge especular d'aquesta no es superposa amb ella mateixa.

La idea de la dependència espacial de les estructures geomètriques portà a debats epistolars entre importants matemàtics i filòsofs, com Immanuel Kant, que compara les mans o les orelles i argumenta que són idèntics en tots els punts amb la seva imatge en el mirall, però no poden superposar-se (figura 1).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Imatge en la qual es poden observar una mà i la seva imatge especular no superposable. Aquest fet es compara amb les estructures de la (R)-alanina i la (S)-alanina que, anàlogament, són imatge especular no superposable i, per tant, enantiòmers.

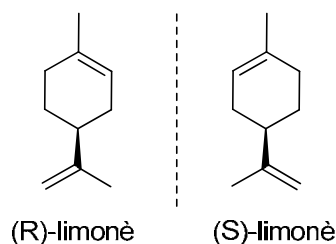
Però tots els debats de l'època no conduïren a cap avenç important fins que Pasteur aconseguí separar els dos enantiòmers de tartrat, en mesurà l'activitat òptica i s'adonà que aquesta activitat és idèntica però de signe oposat.

Aquesta demostració empírica de l'existència dels enantiòmers encunyà el

terme de dissimetria molecular, que després es va substituint pel terme asimetria. Però va ser Kelvin qui introduí el terme quiralitat, provinent del mot grec kheir, que significa mà. Així es pot veure la relació entre aquesta propietat i la observació que es realitza sobre les mans, que mostra de forma il·lustrativa com es veuen els enantiòmers. En la figura 1 es comparen una mà i la seva imatge especular amb la (R)-alanina i la (S)-alanina, on els termes R i S corresponen a les paraules rectus i sinister, que en llatí signifiquen dret i esquerra, respectivament.

L'estructura dels enantiòmers dels aminoàcids acostuma a descriure's amb les formes L (forma anomenada levògira) i la forma D (anomenada dextrògira), sent l'estructura L la dels aminoàcids a la natura.

Els enzims, que estan formats per aminoàcids, són estructures quirals que catalitzen reaccions asimètriques, ja que només acostumen a actuar sobre un dels enantiòmers d'un substrat. Igual que en el cas dels enzims, els receptors sensorials proteínics són capaços de discernir entre dues formes enantiomèriques naturals. Així actuen els receptors olfactius, que poden distingir l'olor del (S)-limonè, que posseeix l'aroma de la llimona, i l'olor del (R)-limonè, que deixa anar aroma de taronja (figura 2).



**Figura 2. Estructura dels dos enantiòmers (S)-limonè, que fa olor de llimona, i del (R)-limonè, que fa olor de taronja.**

Per tant, és de gran importància poder obtenir els enantiòmers per separat. Aquests poden tenir propietats diferents i cal avaluar-los aïlladament.

L'obtenció d'aquests enantiòmers es pot realitzar a través de la resolució de racèmics o a partir de la síntesi enantioselectiva. La resolució de racèmics té l'inconvenient de generar només el 50% de rendiment, com a màxim. Aquest fet

ha provocat un gran desenvolupament de la síntesis asimètrica que s'ha utilitzat àmpliament, i de forma molt important a nivell industrial, per a preparar productes enantiomèricament purs.

### **1.1. Síntesi asimètrica catalítica**

La síntesi asimètrica comprèn una gran varietat de mètodes que permeten generar nous centres estereogènics amb configuració definida en el producte de reacció.<sup>2</sup> Els productes de reacció poden ser enantiòmers o diastereòmers, depenent del producte de partida, diferenciant els productes amb un centre quiral o amb diversos.

Hi ha diferents formes de generar quiralitat quan es parteix de compostos aquirals. Es poden utilitzar auxiliars quirals que controlen la creació de nous centres estereogènics. L'auxiliar quiral s'enllaça de forma covalent amb el substrat, generant així un entorn quiral que permet la formació del nou producte de forma enantioselectiva. Quan ja s'ha format el producte de la reacció, l'auxiliar quiral s'allibera mitjançant una altra reacció. De fet, aquest tipus de metodologia implica dos passos extra de reacció: en primer lloc, cal unir l'auxiliar quiral al substrat i finalment, cal alliberar aquest auxiliar. Són dos passos de reacció que poden ser eliminats en altres tipus de reaccions enantioselectives.

Una alternativa es troba en la catàlisi asimètrica, en la qual la presència d'un lligand en quantitats subestequiomètriques facilita la reacció enantioselectiva. Les reaccions catalítiques transcorren gràcies a la presència d'una espècie que, molts cops, es pot recuperar del medi de reacció després de la catàlisi i es reutilitza en un nou procés catalític.

Els catalitzadors utilitzats en les reaccions asimètriques catalítiques actuen a dos nivells, que serien la catàlisi homogènia i la catàlisi heterogènia. En el cas de la catàlisi homogènia tant els reactius com els catalitzadors es troben dissolts en el medi de reacció. En el cas de la catàlisi heterogènia el catalitzador i el substrat es

troben en diferent estat físic. Habitualment, el catalitzador es troba en fase sòlida mentre els substrats es troben en fase líquida o gasosa.

El mètodes catalítics han estat àmpliament utilitzats, de forma molt important a nivell industrial. Molts dels catalitzadors utilitzats són compostos de coordinació de metalls de transició en els quals algun dels lligands coordinats al metall posseeixen quiralitat. Alguns dels primers catalitzadors d'aquest tipus desenvolupats es van aplicar a reaccions d'hidrogenació, epoxidació i dihidroxilació. El treball dels investigadors aplicat a aquests processos va ser premiat amb el premi Nobel de Química al 2001.

Aquell premi Nobel es va atorgar a William S. Knowles,<sup>3</sup> a Ryoji Noyori<sup>4</sup> i a K. Barry Sharpless,<sup>5</sup> en general, pel seu treball en el desenvolupament de la catàlisi asimètrica i la ràpida aplicació industrial dels seus descobriments.

En Knowles i Noyori comparteixen el premi pel desenvolupament de catalitzadors per a hidrogenacions asimètriques. Knowles desenvolupà els lligands amb fosfines quirals que formen catalitzadors amb metalls de transició i que s'utilitzaren en la síntesi asimètrica de L-DOPA a nivell industrial, aminoàcid que s'emprà en el tractament del Parkinson.

Noyori desenvolupà el lligand BINAP amb complexos de ruteni i rodi que permet catalitzar hidrogenacions asimètriques, les quals s'han aplicat en la síntesi d'alguns fàrmacs o de substàncies utilitzades habitualment, com ara el mentol, a nivell industrial.

Sharpless va ser guardonat gràcies al seu treball en el desenvolupament de les reaccions de dihidroxilació i epoxidació asimètriques d'olefines. Aquest tipus de reaccions permeten la síntesi de glicidol quiral, que és un intermedi en la síntesi de fàrmacs per a malalties cardíques.

L'estudi en reaccions catalítiques asimètriques ha estat molt ampli, però, i no s'ha limitat a aquestes reaccions. S'ha ampliat l'àmbit d'estudi a lligands amb

diferents àtoms coordinants (fòsfor, nitrogen, oxigen,...) i a diferents metalls coordinants com el Pd(0), Pd(II), Rh(I), Rh(II), Cu(II),... que s'han utilitzat habitualment per a reaccions que involucren dobles i triples enllaços, o el Ti(IV), B(III), Al(III) o Cr(III), que s'utilitzen típicament com a àcids de Lewis en l'activació de grups carbonil.

L'anàlisi dels diferents lligands quirals demostra que molts d'ells provenen d'una petita varietat d'estructures, sovint d'origen natural. El desenvolupament de nous lligands amb estructures diverses, i per tant, amb activitats potencialment molt diferents, és de cabdal importància. Aquest desenvolupament es pot fer a partir de dos mètodes diferents: realitzant una llibreria àmplia de lligands i provar-los en la catàlisi segons el mètode prova-error o realitzar una aproximació racional dels lligands en les reaccions en les quals el mecanisme és ben conegut.

## **1.2. Epoxidació asimètrica**

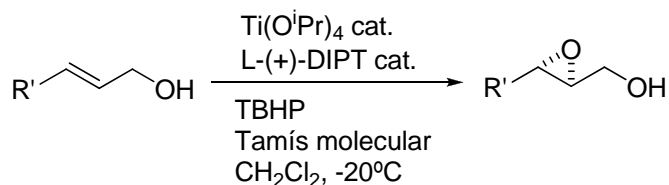
La reacció d'epoxidació asimètrica d'olefines és una reacció que s'ha estudiat abastament a partir dels descobriments realitzats per Sharpless.<sup>5</sup> Són molt importants, també, altres descobriments realitzats a posteriori i en els quals es controla la generació d'epòxids enantiomèricament purs. L'epoxidació d'olefines s'utilitza degut a la facilitat d'obtenir-les amb estereoquímiques determinades (com són els alquens E i Z) i degut a les suaus condicions de reacció, ja que molts grups funcionals toleren les condicions de reacció.

Les epoxidacions asimètriques de Sharpless<sup>5,6</sup> i Jacobsen,<sup>7</sup> que utilitzen complexos de Ti(IV) i Mn(II) respectivament, són les epoxidacions més àmpliament utilitzades. Juntament amb l'epoxidació de Shi, han estat les reaccions bàsiques per a preparar els productes de partida per a fer els lligands modulars que s'han emprat a posteriori per a estudiar i optimitzar altres reaccions asimètriques. Tot seguit es descriuen els fonaments d'aquestes reaccions d'epoxidació.



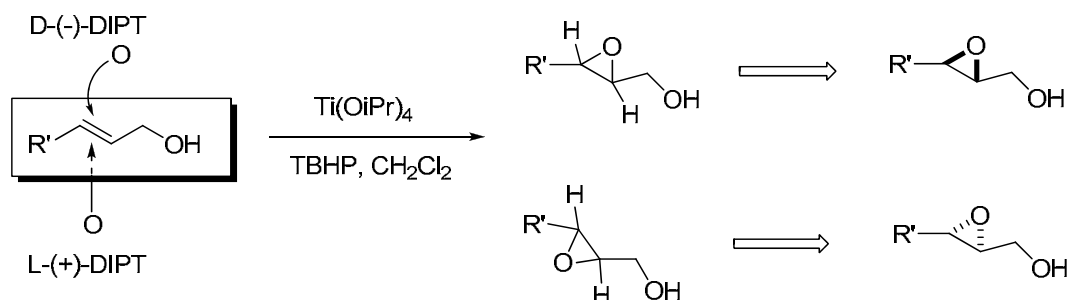
### 1.2.1. Epoxidació asimètrica de Sharpless

L'epoxidació asimètrica de Sharpless<sup>5,6</sup> d'alcohols al·lílics ha estat àmpliament utilitzada degut a la bona activitat i selectivitat que s'obté. L'epoxidació es realitza en presència de l'oxidant hidroperòxid de ter-butil (TBHP), d'un 5% de tetraisopropòxid de titani com a agent coordinant, i d'un 7,5% del lligand orgànic tartrat de dialquil (DAT), dietil o diisopropil. La reacció cal dur-la a terme sota condicions anhidres, ja que traces d'aigua poden destruir el catalitzador. Per a evitar aquest problema, la reacció es realitza amb tamís molecular. La temperatura de la reacció es manté baixa, a -20°C, i el dissolvent emprat és diclorometà.



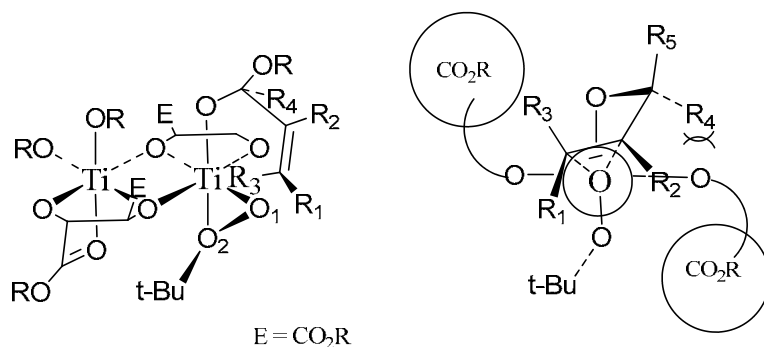
Esquema 1. Epoxidació asimètrica de Sharpless .

Aquesta reacció genera els productes d'epoxidació d'alcohols al·lílics amb elevades enantioselectivitats, majors del 90%. La configuració absoluta del producte de reacció depèn de l'estereoquímica del tartrat utilitzat i existeix una regla empírica que permet realitzar una predicció d'aquesta (esquema 2). L'olefina, dibuixada tal i com es mostra a l'esquema 2, és atacada per la part superior quan l'L-(+)-tartrat catalitza la reacció i per la part inferior quan és el D-(-)-tartrat el que catalitza la reacció.



Esquema 2. Efecte dels lligands tartrat sobre l'estereoquímica dels epòxids obtinguts en l'epoxidació enantioselectiva de Sharpless.

El sistema catalític que actua en l'epoxidació de Sharpless està format per un complex dimèric titani-tartrat (figura 3) amb simetria C<sub>2</sub> i aquest fet es coneix gràcies a l'estructura de raig X del complex que confirma l'estructura d'aquest. Però només un dels titanis que es troba en el dímer forma part del procés catalític. L'hidroperòxid participa en la reacció unint-se al titani a través de dos posicions de coordinació, una d'axial i una d'equatorial. L'alcohol al·lílic es coordina llavors per la posició axial, que és l'única posició lliure accessible. Aquesta disposició fixa l'atac electròfil de l'oxigen a l'olefina generant l'epòxid amb una estereoquímica concreta, que es pot predir a partir de les regles experimentals comentades anteriorment.



**Figura 3.** Estructura dimèrica del catalitzador titani-tartrat (esquerra) i coordinació del tartrat i de l'alcohol al·lílic al titani (dreta).

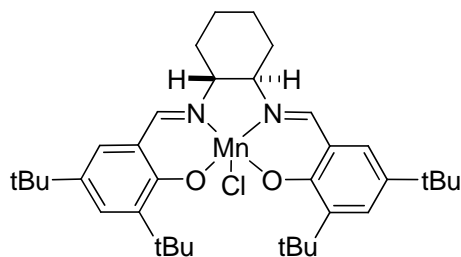
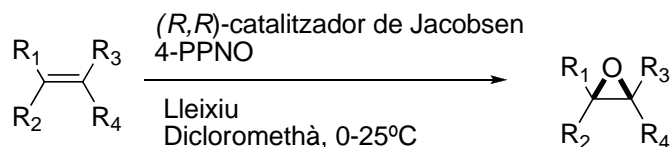
### 1.2.2. Epoxidació asimètrica de Jacobsen

L'epoxidació asimètrica de Jacobsen<sup>7</sup> s'utilitza per a preparar epòxids a partir d'alquens no funcionalitzats. L'agent oxidant que més s'utilitza en aquesta reacció és el lleixiu (hipoclorit de sodi), ja que és un reactiu molt barat i que només genera clorur sòdic com a subproducte de reacció (esquema 3). Aquest oxidant ha substituït la utilització d'àcid m-cloroperbenzòic o iodosilbenzè, que són altres agents oxidants actius en aquesta reacció però que no presenten els avantatges descrits per al lleixiu.

La reacció es du a terme en un medi bifàsic (aigua/diclorometà), en el qual s'addicionen N-òxids per tal d'accelerar la reacció. El catalitzador actiu és un

## Capítol 1- Introducció

complex format per un lligand orgànic Salen tetradentat i per manganès. Aquest catalitzador quiral té una configuració determinada que és la que determina la configuració final de l'epòxid i, per tant, determina el producte final de la reacció.



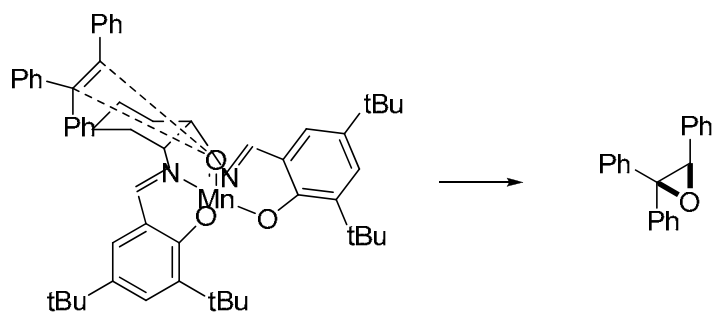
(*R,R*)-catalitzador de Jacobsen

### Esquema 3. Epoxidació enantioselectiva de Jacobsen.

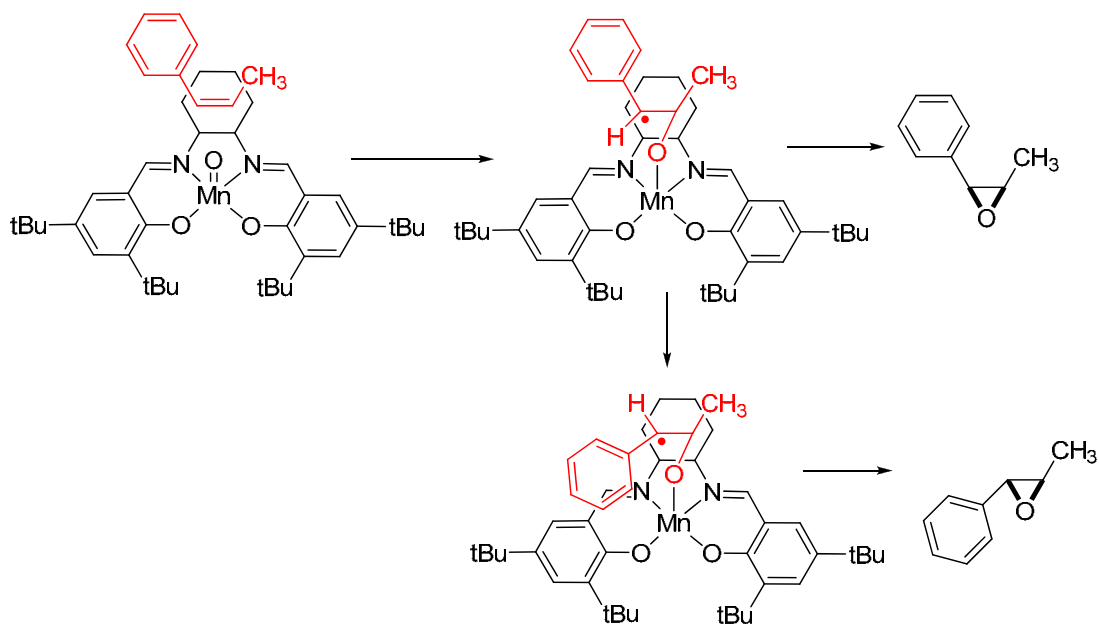
La reacció genera epòxids amb elevades enantioselectivitats sempre que es treballa amb alquens cis disubstituïts, trisubstituïts i tetrasubstituïts. Els resultats amb els alquens trans disubstituïts o amb estirè són molt pitjors, generant epòxids amb pitjors enantioselectivitats. A partir dels resultats experimentals es pot arribar a conèixer el tipus d'olefines sobre les que es pot realitzar l'epoxidació de Jacobsen obtenint elevats excessos enantiomèrics. Aquests alquens han d'acomplir almenys tres de les quatre condicions següents: posseir dobles enllaços cis i millor si aquest es troba localitzat dintre d'anells; grups aril, alquenil o alquinil que estiguin conjugats al doble enllaç; grups voluminosos en alfa a un doble enllaç; un grup al·lílic oxigenat.

A part d'aquests catalitzadors, altres complexos salen-manganès s'havien utilitzat en epoxidacions d'olefines, obtenint molt bons resultats (elevades activitats i enantioselectivitats) en l'epoxidació d'alquens trans però pitjors en l'epoxidació d'olefines cis disubstituïdes.

El model més comú per a la reacció d'epoxidació asimètrica de Jacobsen d'olefines prediu la transferència selectiva del grup oxo pel costat menys impedit del complex catalític, que es correspon a la part quiral de la molècula. Per tant, l'aproximació de l'olefina pel costat menys impedit del complex catalític determina l'enantioselectivitat de l'epoxidació (esquema 4).



**Esquema 4.** Model per a la transferència selectiva del grup oxo a través de la part quiral i menys substituïda del complex catalític.



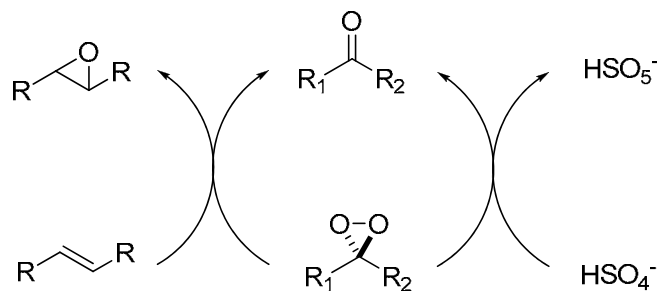
**Esquema 5.** Mecanisme radicalari de l'epoxidació asimètrica de Jacobsen.

El mecanisme<sup>8</sup> acceptat avui dia es basa en diferents passos que inclouen la presència de radicals.<sup>9</sup> Hi ha diferents observacions que donen suport al mecanisme proposat. Entre aquestes es valoren que es formen epòxids cis i trans a partir d'alquens cis i el fet que el dissolvent pràcticament no afecta el mecanisme de la reacció. Per tant, el mecanisme que explica la formació dels epòxids trans

transcorre a través de la formació d'intermedis radicalaris que evolucionen, per rotació dels enllaços C-C, a l'intermedi trans, ja que aquest és més estable termodinàmicament (esquema 5).

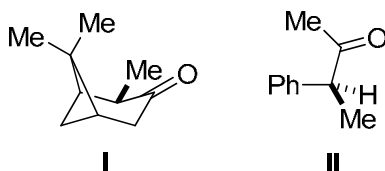
### 1.2.3. Epoxidació asimètrica de Shi

L'epoxidació de Shi s'ha desenvolupat per a preparar epòxids quirals a partir d'olefines, emprant dioxirans com a catalitzadors. Aquests agents oxidants es generen en el medi de reacció, quan cetones quirals reaccionen amb oxone (esquema 6).<sup>10</sup>



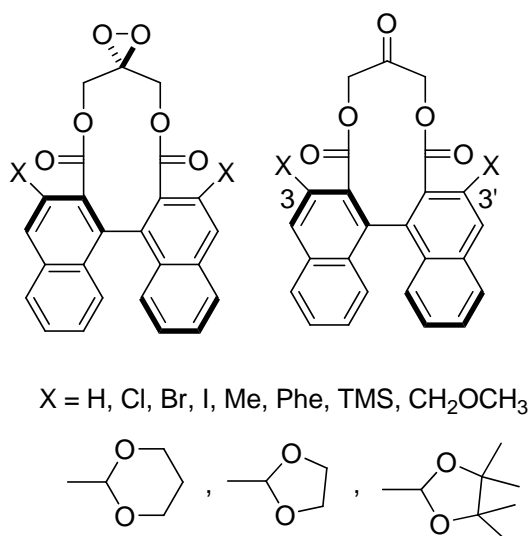
**Esquema 6. Epoxidació asimètrica de Shi d'olefines, realitzada a través d'oxirans generats in situ.**

La catàlisi d'aquesta reacció s'estudià amb diferents cetones i se'n van trobar algunes que generaren bons rendiments i enantioselectivitats. Una de les primeres cetones que catalitzà l'epoxidació va ser documentada per Curci i els seus col·laboradors (figura 4).<sup>11</sup> Les cetones I i II catalitzen l'epoxidació en un medi tamponat bifàsic, amb aigua i diclorometà, a pH 7-8 i utilitzant  $Bu_4NHSO_4$  com a catalitzador de transferència de fase. La catàlisi d'aquesta reacció es realitza amb grans quantitats de catalitzador i, per a millorar aquesta situació, es desenvoluparen nous tipus de cetones que permetessin millorar l'activitat. Les trifluorocetones permeten aquest augment d'activitat degut a la seva deficiència electrònica que les converteix en espècies més reactives per a realitzar les epoxidacions.



**Figura 4. Cetones utilitzades en l'epoxidació asimètrica d'olefines.**

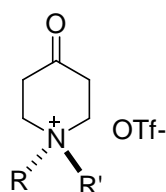
Yang i els seus col·laboradors<sup>12</sup> desenvoluparen altres cetones, que contenen binaftalè que actua com a element de control quiral (figura 5). Aquestes cetones actuen en un medi de reacció homogeni (aigua/ acetonitril), en un estricte rang de pH de la reacció entre 7.0-7.5. Aquestes condicions milloren la interacció dioxirà-olefina generant els epòxids amb elevades enantioselectivitats i rendiments a partir d'estilbens trans-disubstituïts utilitzant baixes quantitats de catalitzador. L'enantioselectivitat de la reacció es pot modular modificant les cetones binaftíliques augmentant el volum dels substituents en les posicions 3 i 3' i aconseguint, així, els epòxids de forma més enantioselectiva.



**Figura 5. Cetones que contenen grups binaftílic desenvolupades per Yang per a realitzar l'epoxidació asimètrica de Shi.**

Song i els seus col·laboradors<sup>13</sup> desenvoluparen cetones binaftíliques on es troben grups èter, enlloc de grups ester. Aquesta introducció provoca una disminució de la reactivitat, ja que els grups èter tenen un efecte electroatrant molt més petit que els grups ester. El grup d'Adam introduí el manitol i l'àcid tartàric com a estructura quiral.

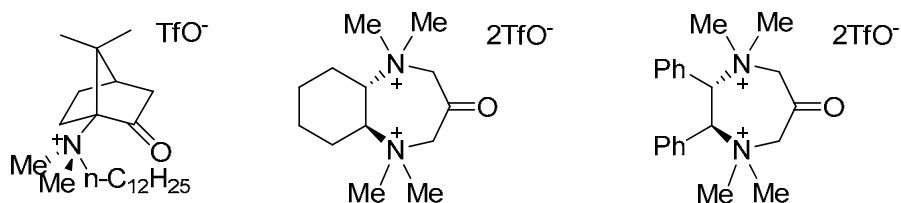
Les epoxidacions catalitzades per cetones es duen a terme, de forma general, en un sistema bifàsic, ja que el coeficient de repartiment del catalitzador entre la fase aquosa i la fase orgànica és un factor molt important per a l'eficiència de la reacció. En aquest sentit, el grup de Denmark<sup>14</sup> desenvolupà catalitzadors basats en sals d'amoni que uneix la utilització de dioxirà i de l'agent de transferència de fase (figura 6). En aquest cas, el control la longitud de les cadenes alquílques de les sal d'amoni permet la regulació de l'habilitat de transferència de fase.



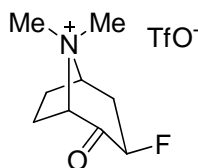
**Figura 6.** Cetona sal d'amoni que actua com a catalitzador per a l'epoxidació d'olefines.

S'estudiaren, també, la variació de l'efecte inductiu en les sals d'amoni quaternàries que permet l'activació de les cetones (figura 7).<sup>14, 17</sup>

La utilització de grups activants secundaris, com la utilització de grups fluor, permet augmentar la reactivitat i la utilització de cetones basades en tropinones rígides permet augmentar l'enantioselectivitat (figura 8).<sup>14b, 17</sup>

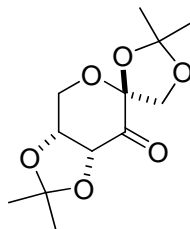


**Figura 7.** Cetones quirals amb sal d'amoni quaternari que actuen en l'epoxidació catalítica de Shi modulant l'enantioselectivitat a partir del control de la longitud de les cadenes alquílques dels grups amoni.

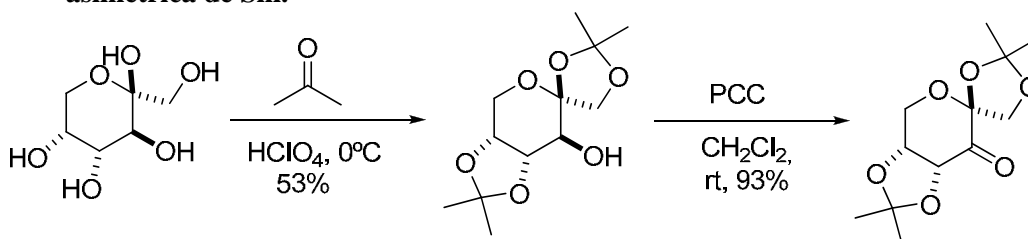


**Figura 8.** Cetona quiral amb sal d'amoni quaternària amb un grup fluor com a grup acivant secundari.

Les cetones derivades de fructosa (figura 9) han estat àmpliament provades en l'epoxidació asimètrica d'olefines, demostrant la seva eficiència com a catalitzadors.<sup>15</sup> El catalitzador de Shi es prepara a partir de la fructosa per la formació d'acetals i una posterior oxidació (esquema 7).<sup>16</sup>



**Figura 9.** Cetona derivada de la fructosa que participa com a catalitzador en l'epoxidació asimètrica de Shi.



**Esquema 7.** Síntesi de les cetones derivades de fructose i dels corresponents derivats, l'acetal i el producte d'oxidació.

Hi ha un punt en què l'epoxidació de Shi i l'epoxidació de Sharpless es complementen, ja que els catalitzadors derivats de cetones permeten l'oxidació d'hidroxi alquens i la generació d'elevades enantioselectivitats en l'epoxidació d'alcohols homoal·lílics.<sup>17</sup>

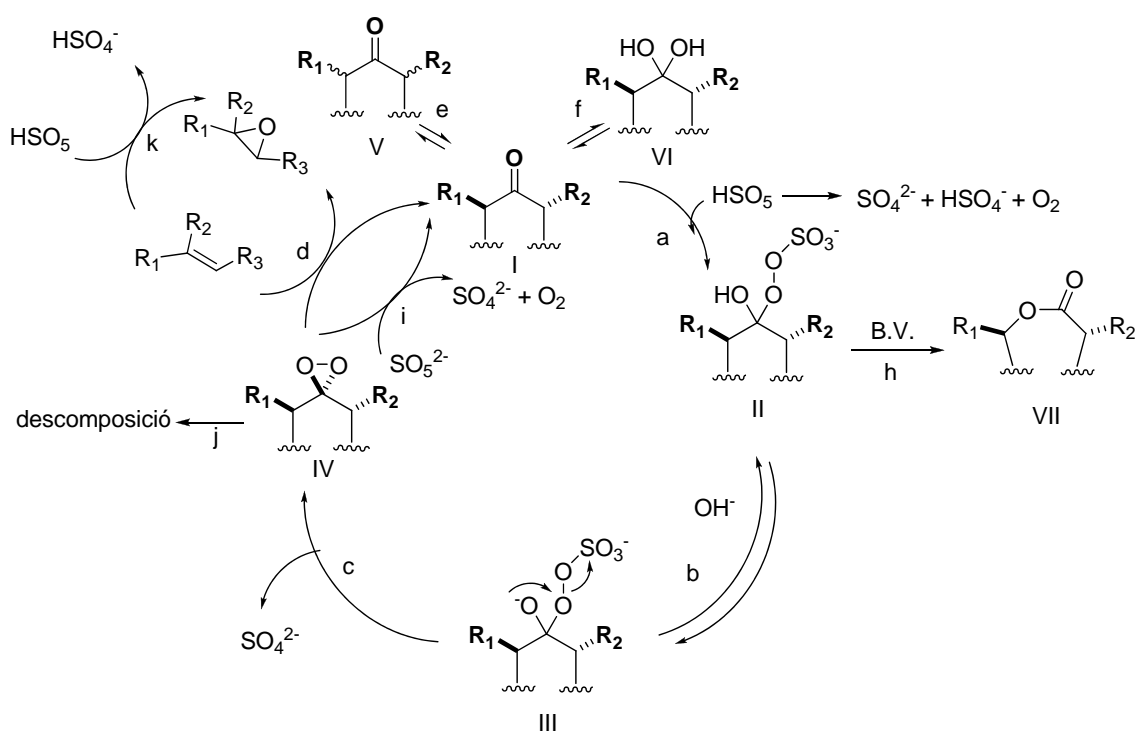
El mecanisme de la reacció<sup>16a</sup> mostra la possibilitat d'una gran quantitat de reaccions secundàries, que de fet poden reduir els rendiments i les enantioselectivitats dels productes desitjats. És molt important, per tant, el control de les condicions de la reacció per a evitar l'aparició de subproductes i per a millorar les enantioselectivitats (esquema 8).

En l'esquema 8 es pot observar que cadascun dels passos recollits en el mecanisme de reacció està acompanyat per una reacció lateral que hauria d'evitar-se, sempre que es vulguin obtenir bons rendiments i enantioselectivitats. Aquest fenomen es dona a partir de la cetona inicial, que pot sofrir tant hidratació (la qual impedeix la formació de dioxirans) com epimerització de la posició al centre quiral (que porta a una disminució de l'enantioselectivitat degut al canvi de la configuració).



De la mateixa manera hi ha una gran quantitat de reaccions que afecten la resta de reactius i intermedis de reacció i que poden empitjorar els resultats del procés catalític. Un pas molt important es troba en la formació del dioxirà, que és molt dependent del pH. El pH bàsic provoca la descomposició ràpida de l'oxone, que comporta una disminució en l'eficiència de l'epoxidació i és aquest fet el que provoca que el pH de la reacció hagi de controlar-se i mantenir-se sobre 7-8.

El catalitzador de Shi pot ser afectat per una reacció de Baeyer-Villiger (sobre l'intermedi III) que només es pot minimitzar a pH alts.

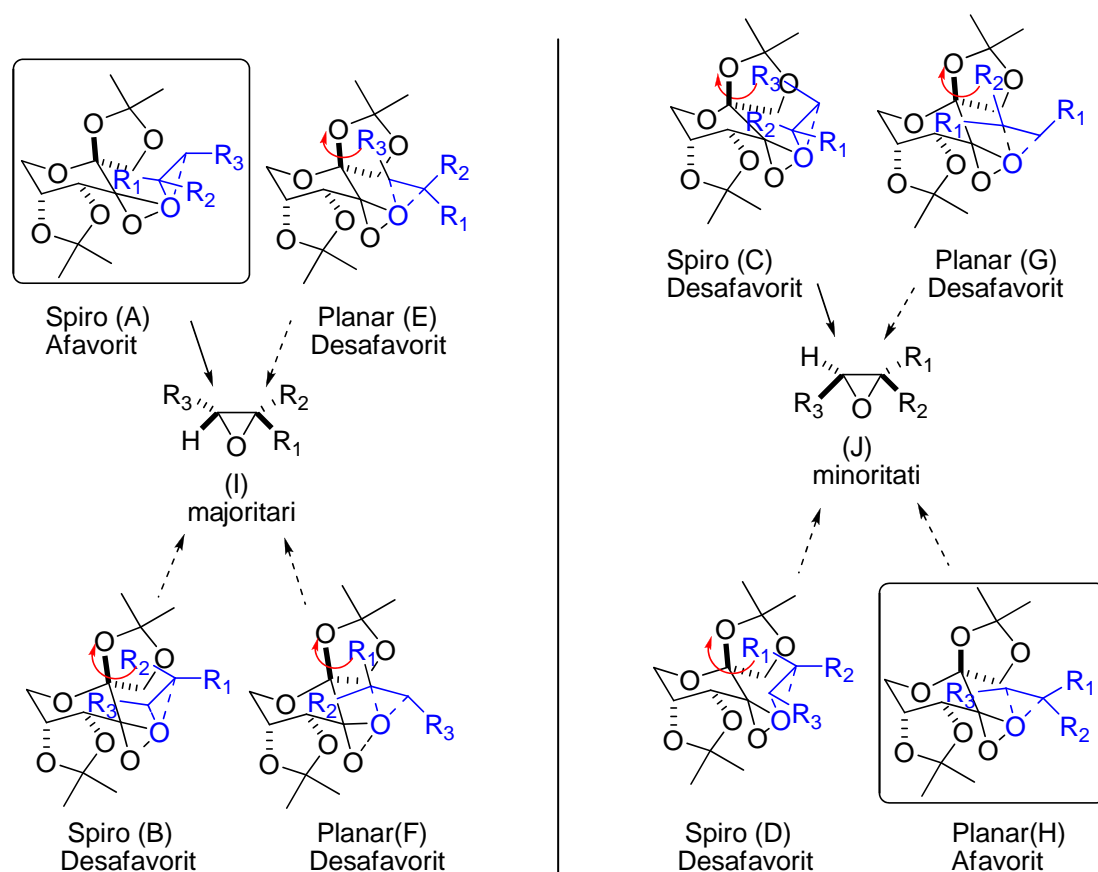


**Esquema 8.** Mecanisme de l'epoxidació i reaccions colaterals que afecten tant als rendiments com a les enantioselectivitats. Camí a-k: a: Atac nucleòfil a cetones per part d'oxone. b: Desprotonació de l'intermedi peròxid. c: Formació de dioxirà. d: Epoxidació d'una olefina per part d'un dioxirà. e: epimerització de centres quirals de les cetones. f: Hidratacions de cetones. g: Autodescomposició d'oxone. h: Reacció de Baeyer-villiger sobre l'intermedi peròxid. i: Consum del dioxirà per l'oxone. j: Autodescomposició de dioxirà. k: Epoxidació no-catalítica de l'olefina a partir d'oxone.

En estudis realitzats sobre el trans-metilestilbè, s'observa que les epoxidacions realitzades en pH superiors a 10 permeten un augment de la conversió en presència d'una menor quantitat d'oxone, mentre que l'enantioselectivitat roman elevada. Aquests resultats es poden atribuir a l'augment

de la nucleofilia de l'oxone, que permet l'augment de la reactivitat davant les cetones. Aquest pH bàsic permet, a més, una millor estabilitat dels epòxids formats.

S'han realitzat una sèrie d'estudis computacionals<sup>16a</sup> que indiquen la possible existència d'un estat de transició spiro, que és consistent amb la diferent reactivitat entre els cis i trans-hexè (esquema 9). El fet que l'estat de transició spiro es trobi afavorit davant l'estat de transició planar, s'atribueix a l'efecte estabilitzant de la interacció del parell d'electrons desaparellats de l'oxigen amb l'orbital  $\pi^*$  de l'alquè de l'estat de transició spiro. La modificació del volum dels substituents influeix en els estats energètics dels diferents estats de transició. Per exemple, trobat que l'estat de transició spiro està afavorit amb la disminució del volum de  $R_1$ , o que per a desafavorir l'estat de transició planar cal l'increment del volum de  $R_3$ .



Esquema 9. Estats de transició spiro i planar de l'epoxidació asimètrica catalitzada per cetones.

En l'esquema 9 es poden observar els estats de transició A i B, que són de tipus spiro, que donen lloc a l'epoxidació de cadascun dels enantiòmers dels epòxids.. En el cas de l'estat de transició B hi ha una elevada interacció estèrica entre el substituent  $R_2$  i un dels oxígens del dioxirà, mentre que en el cas de l'estat de transició A aquesta interacció no existeix. Amb aquestes observacions, es pot proposar que l'estat de transició afavorit és l'A i aquest fet comporta l'epoxidació d'una de les dues cares de l'olefina de forma més ràpida.

El coneixement d'aquests estats de transició són, per tant, una eina útil per tal de poder interpretar els resultats experimentals obtinguts en el cas de realitzar epoxidacions catalítiques i asimètriques de Shi.

### **1.3. Aminoalcohols com a lligands quirals**

Els aminoalcohols són lligands quirals molt importants en diverses reaccions de síntesi catalítica i asimètrica.<sup>18</sup> Aquets aminoalcohols es poden obtenir de forma eficient i ràpida a partir de l'obertura directa d'epòxids enantiopurs. Algunes de les reaccions en les quals s'han utilitzat aquests aminoalcohols com a catalitzadors en el grup de treball es detallen a continuació: reaccions de transferència d'hidrogen,<sup>19</sup> reducció de cetones quirals amb borans,<sup>20</sup> addició enantioselectiva de dialquilzinc a aldehids,<sup>21</sup> addicions enantioselectives de dietilzinc a imines.<sup>22</sup>

Un element important que anima a la recerca de nous aminoalcohols com a lligands quirals per a l'aplicació d'aquests com a catalitzadors en reaccions de síntesi asimètrica, és el fet que aquests lligands s'han aplicat a nivell industrial en la síntesi de productes d'elevat interès. Aquest fet implica que la importància d'aquesta recerca tindrà dos vessants: una, bàsicament cognitiva i una altra, més centrada en l'element crematístic que inclou la producció industrial.

Una de les reaccions en les quals els aminoalcohols tenen un paper important, és l'addició catalítica asimètrica de reactius dialquilzinc a compostos carbonílics.<sup>23</sup> Aquests addicions s'utilitzen per a obtenir alcohols secundaris

òpticament actius, els quals són intermedis molt importants en la síntesi de certs productes d'interès industrial.

Aquest tipus d'alcohols es poden obtenir, de fet, per dos mètodes: per reducció de cetones o per addició dels acetilens sobre els grups carbonil. L'avantatge de l'addició directa es basa en l'elongació de l'esquelet hidrocarbonat gràcies a la formació de nous enllaços carboni-carboni, alhora que es forma un nou centre quirals en la molècula. La recerca relacionada amb aquesta reacció i amb nous lligands que puguin catalitzar-la és, per tant, de gran interès. Atesa la importància dels lligands amino alcohol en el context de la present tesi, en el segon capítol de la mateixa s'ha incorporat una introducció més detallada sobre el tema.

#### **1.4. Aminoesters com a lligands quirals**

Els aminoesters són un tipus particular d'aminoalcohols, provinents de l'obertura d'epòxids amb esters d'aminoàcids. Aquestes molècules formen un tipus de molècules considerades isòsters de dipèptid, sobre els quals se'n parlarà més àmpliament en el capítol tercer d'aquesta tesi.

Existeixen antecedents d'isòsters de pèptids de cadena curta que han estat utilitzades com a lligands en reaccions catalítiques com ara addicions de dialquilzinc a imines catalitzada per zirconi,<sup>24c</sup> addicions de cianur a imines catalitzades per titani<sup>24f</sup> o addicions conjugades asimètriques catalitzades per coure.<sup>24b,d,e</sup>

A partir d'aquests estudis previs, es planteja la idea d'utilitzar aminoesters com a lligands quirals en reaccions catalítiques asimètriques (veure tercer capítol de la present tesi). Un estudi d'aquest tipus de molècules pot introduir nous lligands fàcilment sintetitzables amb unes característiques molt interessants per a realitzar les reaccions catalítiques.

## **2. Objectius**

Vista la importància de la síntesi asimètrica en el món de la recerca i en l'àmbit industrial, el projecte que es du a terme durant el procés de desenvolupament de la tesi doctoral es basa en la investigació sobre nous lligands quirals que puguin ser aplicats a processos catalítics asimètrics.

Concretament, donat el treball realitzat en el grup de recerca que es basa en l'obtenció de lligands aminoalcohol a partir de l'obertura directa d'epòxids enantiopurs, es continuarà el treball en aquesta direcció per tal de produir un ventall més ampli de lligands quirals.

Amb aquests lligands s'estudiaran diversos processos catalítics en els quals es provarà la seva eficiència. Els processos catalítics en els quals es treballarà seran alguns de gran utilitat degut a l'interès que presenten els productes de la reacció, com ara les reaccions de transferència d'alquil sobre aldehids o les reaccions de transferència d'hidrogen.

En resum, per tant, el projecte que es pretén desenvolupar en el treball es detalla a continuació:

1. Síntesi de lligands modular enantiopurs derivats d'epòxids quirals.
2. Realització de processos catalítics d'interès sintètic en presència dels lligands prèviament sintetitzats. Les reaccions asimètriques que s'estudiaran en el treball seran: les addicions asimètriques d'alquil sobre aldehids, les reaccions asimètriques de transferència d'hidrogen i les cianosililacions asimètriques.

A partir de l'anàlisi dels resultats inicials dels processos catalítics es procedirà optimitzar l'estructura dels lligands, gràcies a la modularitat d'aquests.

### 3. Bibliografia

1. Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4016-4024.
2. Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2000.
3. a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446. b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Chem. Commun.* **1972**. c) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112
4. a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *28*, 7562-7563. b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Yamakawa, M.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1996**, *15*, 4872-4873. c) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *2*, 97-102. d) Ohkuma, T.; Tsutsumi, K.; Utsumi, N.; Arai, N.; Noyori, R.; Murata, K. *Org. Lett.*, 2007, *2*, 255-257. e) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Ikehira, H.; Yokozawa, T.; Noyori, R. *Org. Lett.*, **2000**, *5*, 659-662. f) Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Sandoval, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *27*, 8724-8725. g) Ohkuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.*, **2004**, *16*, 2681-2683. h) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *37*, 8738-8739. i) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Yoshida, M.; Noyori, R. *Org. Lett.*, **2000**, *12*, 1749-1751. j) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1999**, *7*, 2186-2187. k) Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.*, **1999**, *7*, 1119-1121. l) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *10*, 2521-2522. m) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *20*, 4916-4917. n) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *23*, 8288-8289. o) Yamada, I.; Noyori, R. *Org. Lett.*, **2000**, *22*, 3425-3427. p) Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *27*, 6510-6511. q) Ohkuma, T.; Doucet, H.; Pham, T.; Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *5*, 1086-1087.
5. a) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *16*, 5526-5528. b) Herranz, E.; Biller, S. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*,

## Capítol 1- Bibliografia

---

- 3596-3598. c) Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1980**, *102*, 3596-3598. d) Morgans, D. J.; Sharpless, K. B.; Traynor, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 462-464. e) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6237-6240. f) Williams, I. D.; Pedersen, S. F.; Sharpless, K. B.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6430-6431. g) Pedersen, S. F.; Dewan, J. C.; Eckman, R. R.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1279-1282. h) Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 106-113. i) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 113-126. j) Xu, D.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7570-7571. k) Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7568-7570. l) Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7047-7048. m) VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7864-7865. n) Morikawa, K.; Park, J.; Andersson, P. G.; Hashiyama, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8463-8464. o) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12226-12227. p) Henderson, I.; Sharpless, K. B.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 558-561. q) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1278-1291. r) Norrby, P.-O.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8470-8478. s) Norrby, P.-O.; Becker, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 35-42. t) Nelson, D. W.; Gypser, A.; Ho, P. T.; Kolb, H. C.; Kondo, T.; Kwong, H.-L.; McGrath, D. V.; Rubin, A. E.; Norrby, P.-O.; Gable, K. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1840-1858.
6. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765-5780. b) Thomson R.A, Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH Publishers: New York, **1996**. c) Katsuki T., V. S. M. *Organic Reactions*; John Wiley- Sons: New York, **1996**; Vol. 48.

## Capítol 1- Bibliografia

---

7. a) Reddy, K. S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synthesis-Stuttgart* **2000**, 165-176. b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
8. a) Lee, N. H.; Muci, A. R.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5055-5058.  
b) Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2060-2062. c) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791-5796.
10. a) Wu, X.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-8793. Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505. b) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979-2000.
11. Curci, R.; Fiorentino, M.; Serio, M. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 155-156.
12. Yang, D.; Wong, M. K.; Yip, Y. C.; Wang, X. C.; Tang, M. W.; Zheng, J. H.; Cheung, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943-5952.
13. Song, C. E.; Kim, Y. H.; Lee, K. C.; Lee, S.; Jin, B. W. *Tetrahedron-Asymm.* **1997**, *8*, 2921-2926.
14. a) Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; Depue, J. S.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391-1407. b) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Synlett*, **1999**, 847.
15. Tu, Y.; Wang, Z. X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.
16. a) Wang, Z. X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J. R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235. b) Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2133-2144.
17. Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979-2000.
18. Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 2159-2231.
19. Aboulaala, K.; Goux-Henry, C.; Sinou, D.; Safi, M.; Soufiaoui, M. *J. Mol. Cat. A-Chem.* **2005**, *237*, 259-266.
20. Puigjaner, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7902-7911.



21. a) Castellnou, D.; Fontes, M.; Jimeno, C.; Font, D.; Solà, L.; Verdaguer, X.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12111-12120. b) García-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090. c) Jimeno, C.; Pastó, M.; Riera, A.; Pericàs, M.A. *J. Org. Chem.* **2003**, 3130-3138. d) Solà, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, 7078-7082. e) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 4970-4982. f) Vázquez, J.; Pericàs, M.A.; Maseras, F.; Lledós, A.
22. Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 777-780.
23. a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856. c) Xu, Z. Q.; Chen, C.; Xu, J. K.; Miao, M. B.; Yan, W. J.; Wang, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1193-1195. d) Lu, G.; Li, X. S.; Chen, G.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 449-452. e) Lu, G.; Li, X. S.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 172-173.
24. a) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410. b) Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584-4585. c) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984-985. d) Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* *124*, **2002**, 779-781. e) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756. f) Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284-4285. g) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362-13363.

## CAPÍTOL 2

**Aminoalcohols i aminotiols com a lligands quirals.  
Addicions d'acetilens a aldehids.**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

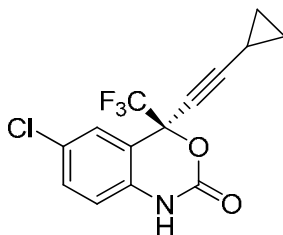
Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## 1. Introducció i Antecedents: Síntesi enantioselectiva d'alcohols propargílics.

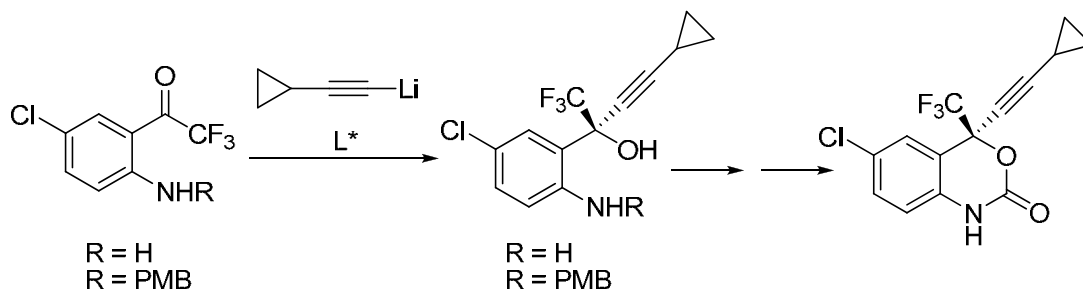
La síntesi asimètrica és una eina de gran importància en el món de la química orgànica i en el món de la catàlisi, ja que permet obtenir productes quirals enantiomèricament purs amb una configuració absoluta determinada. Molts dels productes actius en medicina i altres camps han de tenir una estereoquímica determinada i coneguda, ja que només en aquestes condicions són útils per a portar a terme l'objectiu per al qual han estat concebuts.<sup>1</sup> És més, en els medicaments, mentre un dels enantiòmers del principi actiu produeix l'efecte desitjat en l'organisme a nivell de solucionar el problema que tingui el pacient, l'altre enantiòmer pot presentar efectes secundaris o menor activitat davant la malaltia a tractar. Un exemple es va trobar en la utilització de la talidomida, que es un fàrmac que es proporcionava en forma racèmica. Posteriorment, es va poder demostrar que un dels enantiòmers era el que produïa l'acció farmacològica desitjada, mentre que l'altre enantiòmer causa malformacions en el fetus. Per tant, la presència d'un sol dels isòmers en el principi actiu permetrà la producció de medicaments més segurs, ràpids, efectius i recomanables per al pacient.<sup>1</sup>

Alguns medicaments,<sup>1</sup> com ara pot ser l'Efavirenz<sup>2</sup> (Figura 1) per al tractament de la SIDA, els antibiòtics macròlides<sup>3</sup> o els antibiòtics enediins,<sup>3b, 4</sup> altres compostos biològicament actius, com eicosanoids,<sup>5, 3c</sup> productes naturals o, fins i tot, cristalls líquids, contenen alcohols propargílics<sup>6</sup> formant part de l'estructura del principi actiu o compost principal, en forma d'alcohol secundari quiral o derivatitzat. Per tant, és de gran importància poder obtenir els alcohols propargílics en forma enantiomèricament pura, ja que són intermedis sintètics clau en la síntesi de molts productes.



**Figura 1.** Estructura química del principi actiu del medicament anomenat Efavirenz.

El cas de l'inhibidor no nucleosèid de la transcriptasa reversa del HIV anomenat Efavirenz mereix una especial atenció. S'ha arribat a realitzar la síntesi del medicament a gran escala als laboratoris de l'empresa Merck. Els estudis realitzats durant la síntesi d'aquesta molècula inclouen l'addició del ciclopropilacetilur de liti a un precursor, en presència d'un lligand quirals (esquema 1).<sup>7</sup> Posteriorment es van realitzar altres estudis que demostraven la possibilitat de sintetitzar l'Efavirenz en presència de zinc.<sup>8</sup>



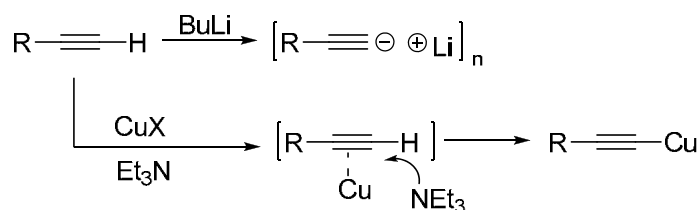
**Esquema 1. Síntesi del producte actiu farmacològicament Efavirenz a partir de l'addició enantioselectiva d'acetilur de liti.**

Als alcohols propargílics enantiomèricament purs s'hi pot arribar seguint diversos camins sintètics, en la majoria dels casos per la via de la catàlisi asimètrica. Els alcohols propargílics es poden obtenir seguint diverses vies de síntesi: 1) addició d'acetilens a aldehids; 2) addició d'acetilens a cetones; 3) reducció de cetones proquirals amb hidrurs metàl·lics modificats amb elements quirals; 4) hidròlisi d'acetals acetilènics quirals o 5) transformacions enzimàtiques. Des del punt de vista de la catàlisi asimètrica, els mètodes més importants comprenen les addicions d'acetilurs a aldehids i cetones, i en menor mesura la reducció de cetones.<sup>9</sup>

### **1.1. Addició asimètrica d'acetilens terminals a aldehids.**

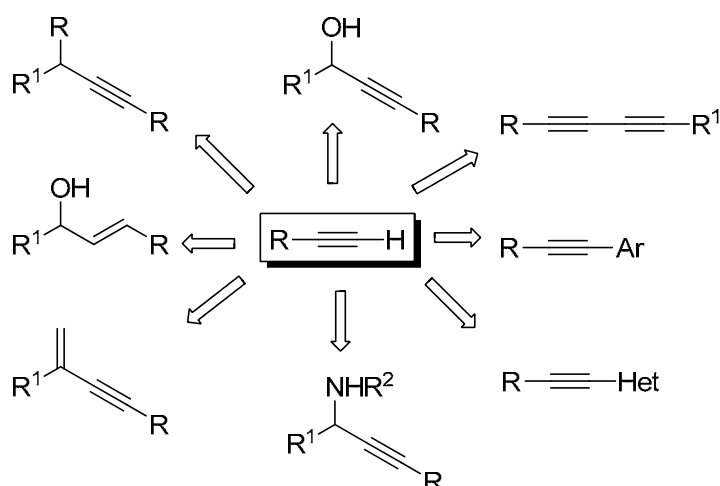
En el cas de l'addició d'acetilens a aldehids, s'han estudiat una gran varietat de mètodes i de lligands quirals que permeten l'obtenció de l'alcohol propargílic enantiomèricament pur, arribant en molts casos a obtenir resultats amb elevades conversions i enantioselectivitats. En aquesta reacció, a més d'obtenir alcohols secundaris òpticament actius, es formen enllaços C-C. Aquest fet té un

L'obtenció d'alcohols propargílics com a productes de reacció es pot realitzar a partir de diferents mètodes en funció dels reactius utilitzats.<sup>9e</sup> Aquests tipus de reaccions es realitzaren, en primera instància, en presència de lligands quirals en quantitats estequiomètriques. A mesura que evoluciona el mètode sintètic es desenvolupen les reaccions en la seva versió catalítica. Els acetilens són bons reactius perquè es metal·len fàcilment en presència de bases fortes com ara reactius organometàl·lics (butil liti, bromur d'etil magnesi o dimetilzinc), amides metal·lades [KN(TMS)<sub>2</sub>, NaN(TMS)<sub>2</sub>, LDA, Et<sub>2</sub>Li], alcòxids (<sup>t</sup>BuOK), o hidròxids (KOH o CsOH).<sup>12</sup> És l'acetilè metal·lat (acetilur) el que s'addiciona com a nucleòfil als compostos carbonílics per tal d'obtenir el corresponent alcohol propargílic (esquema 2).



Els acetilens també poden desprotonar-se amb una base feble, com pot ser una amina terciària, en presència de sals de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  o de  $\text{Ag}^{\text{I}}$ . La presència dels metalls en la reacció permet augmentar l'acidesa de l'hidrogen terminal, gràcies a la formació d'un complex  $\pi$  intermedi amb l'alquí (esquema 2).<sup>13</sup>

- 27 -

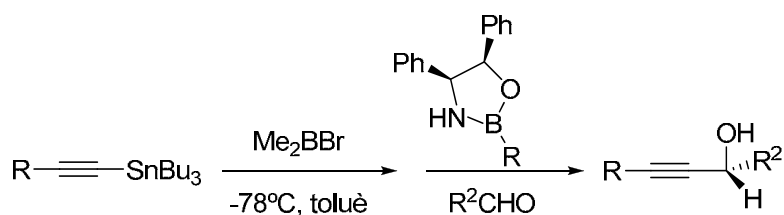


**Esquema 3. Relació de productes que es poden obtenir a partir d'acetilens terminals, en funció de la reacció a la qual són sotmesos.**

Un dels primers estudis d'obtenció d'alcohols propargílics de forma enantioselectiva en condicions suaus (baixa temperatura) utilitzà quantitats estequiomètriques d'oxazaborolidina derivada de la prolina per tal d'activar el sistema i permetre l'addició d'acetilens a compostos carbonílics.<sup>15</sup> Posteriorment es desenvoluparen altres mètodes catalítics per a la realització d'aquesta síntesi, obtenint bones enantioselectivitats.<sup>16</sup> En ampliar el coneixement sobre l'efecte que els diversos lligands, metalls o condicions de reacció produeixen sobre els resultats de conversió i enantioselectivitat de la reacció, s'ha aconseguit optimitzar la reacció de forma que s'obtenen excel.lents resultats amb diversos mètodes que cobreixen un ampli ventall de condicions de reacció.

### 1.1.1. Addició amb acetilurs de bor.

Corey i Cimprich<sup>15</sup> desenvoluparen les oxazaborolidines (esquema 4) com a catalitzadors per a l'addició d'alquínilborans a aldehids, els quals es formaven in situ a partir d'acetilurs d'estany i bromodimetilborà. Aquestes reaccions es realitzen arribant a enantioselectivitats del 97% a baixes temperatures, emprant un 25% de catalitzador.

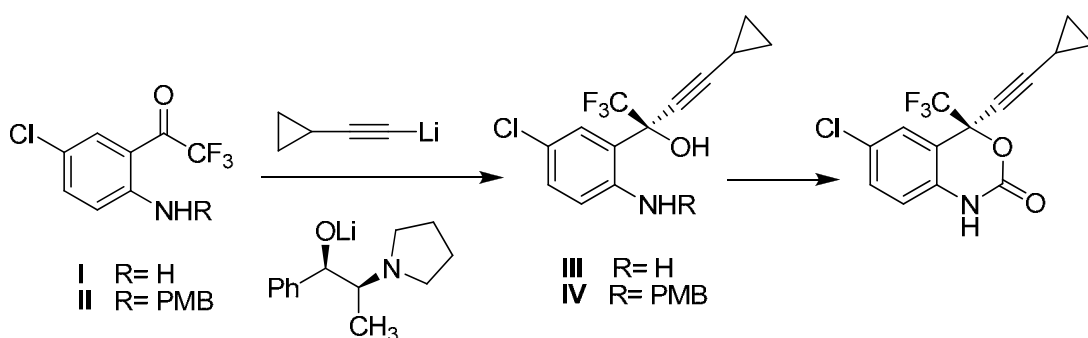


**Esquema 4.** Oxazaborolidines com a catalitzadors en les reaccions d'addició d'alquínilestannans sobre aldehids.

En aquest article es va introduir una metodologia nova, amb la qual es pot realitzar la síntesi enantioselectiva d'alcohols propargílics. L'oxazaborolidina es troba en forma enantiomèricament pura i es pot utilitzar com a lligand quiral tant de forma estequiomètrica com catalítica. S'obtenen els alcohols propargílics amb bons rendiments i enantioselectivitats i amb una configuració absoluta que es pot predir. Aquest mètode, a més, presenta una sèrie d'avantatges com són: la forma comercial de l'aminoalcohol quiral i el fet que aquest es pugui recuperar de forma eficient després de cada reacció catalítica.

### 1.1.2. Addició amb acetilurs de liti.

Els acetilurs de liti són molt útils en la formació d'alcohols propargílics, inclús en la síntesi de compostos farmacològicament actius, com l'Efavirenz (esquema 5).



**Esquema 5.** Síntesi de l'Efavirenz.

L'Efavirenz<sup>17, 8</sup> ha estat un medicament desenvolupat per a l'acció contra la SIDA aprovat per l'FDA. La síntesi<sup>18</sup> d'aquest es feu inicialment a partir de l'addició d'acetilurs de liti a imines cícliques en presència de quinines litiades. Aquesta reacció generà intermedis de l'Efavirenz amb enantioselectivitats de 50:1



Estudis posteriors permeteren realitzar el procés quiral amb enantioselectivitats del 98% ee (99:1). La reacció es dugué a terme amb 2,2 equivalents de ciclopropilacetilur de liti, 1,2 equivalents d'alcòxid de (1R,2S)-N-pirrolidilnorefedrina com a agent de control quiral i baixa temperatura (esquema 5).

Per a arribar a bons resultats es provaren diferents lligands quirals, com alcaloides derivats de cincona, binaftol o derivats d'àcid tartàric, però s'obtingueren baixes selectivitats.<sup>19,8</sup> Només els derivats de norefedrina generen elevades enantioselectivitats. Es proven, també, altres acetilurs de partida però són els de liti els que millors resultats proveeixen. La utilització de diferents quantitats de lligand quiral també afecta la selectivitat, millorant els resultats quan aquestes es troben al voltant d'1,2 equivalents.

Finalment, entre tots el mètodes de reacció provats, el que permet obtenir millors resultats utilitza dos equivalents d'acetilurs de liti i dos equivalents d'alcòxid de liti. Entre totes les bases provades és el LiHMDS el que genera millors resultats.<sup>7a,8</sup> Es realitzaren estudis relacionats amb el mecanisme de reacció. Gràcies a les proves d'espectroscopia de <sup>6</sup>Li, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N i la cristal·lografia de raig X en estat sòlid es pot proposar que l'intermedi de reacció és un tetràmer cúbic 2:2 format per acetilur de liti i alcòxid de liti.<sup>21</sup>

L'addició de ciclopropilacetilur de liti a II, però, es realitzava amb baixes enantioselectivitats i conversions. Es va pensar que la ineficiència d'aquesta reacció es devia a la forta basicitat del reactiu de liti, que desprotona l'anilina. Es va proposar una alternativa per a realitzar la síntesi, en la qual es complexa un alcòxid quiral de zinc amb l'acetilur de liti, de forma que s'aconsegueix disminuir la basicitat de l'acetilur i mantenir-ne la nucleofília. Aquesta nova metodologia, per tant, inclou ja la utilització d'acetilurs de zinc.

L'optimització del procés de síntesi de l'Efavirenz permet preparar aquest compost a nivell industrial. Més de 50000Kg d'Efavirenz s'han preparat a partir de l'addició enantioselectiva de ciclopropilacetilur de liti a la corresponent cetona.<sup>18-19, 23</sup>

Malgrat que s'obtenien bons resultats, es van desenvolupar altres metodiques de reacció que s'han estudiat més àmpliament, referint-se l'estudi a l'efecte d'una gran varietat de lligands quirals que permeten realitzar la reacció catalitzada i a altres metalls que permetin realitzar la reacció en condicions suaus i/o obtenint bons resultats d'enantioselectivitats i conversions.

### 1.1.3. Addició amb acetilurs de zinc.

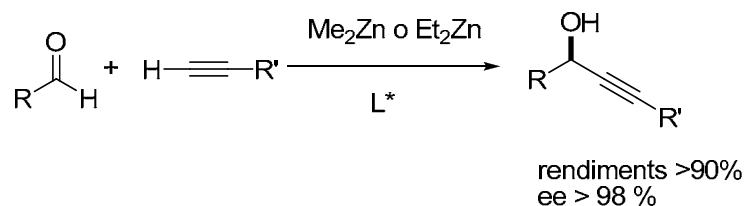
S'han desenvolupat tres grans mètodes catalítics generals per a fer aquesta reacció asimètrica, que són els següents:

- Sistemes alquí/ $\text{ZnR}_2$ /ligand quiral.
- Sistemes alquí/base feble/complex de  $\text{Zn(II)}$  quiral.
- Sistemes alquí/ $\text{ZnR}_2$ / complex de  $\text{Ti(IV)}$  quiral.

Tot seguit es discutiran aquests mètodes, fent especial èmfasi en els lligands quirals disponibles i el mecanisme de reacció.

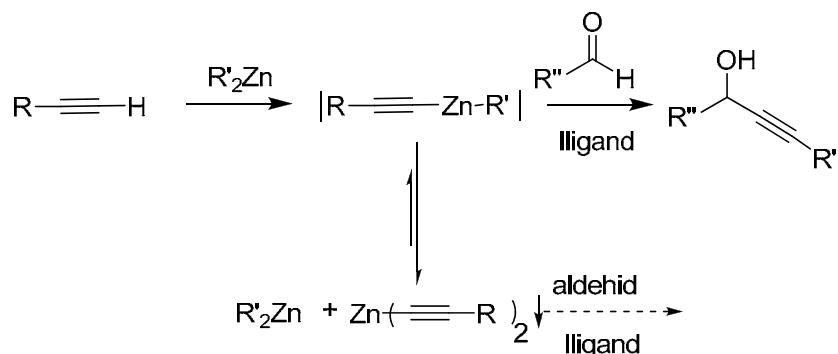
#### 1.1.3.a. Sistemes alquí/ $\text{ZnR}_2$ /ligand quiral.

Les addicions d'acetilens terminals a aldehids es poden realitzar utilitzant dietilzinc i dimetilzinc com a reactius addicionals, que permeten la transferència del grup acetilènic a l'aldehid per addició nucleòfila (esquema 6). En aquestes condicions el dialquilzinc reacciona amb l'acetilè desprotonant-lo (s'allibera metà o età), generant-se així in situ l'etinilalquilzinc i/o el dialquinilzinc, que són els agents de transferència de l'acetilur sobre l'aldehid.<sup>23,8</sup>



**Esquema 6.** Formació de l'alcohol propargílic mediada per un agent dialquilzinc.

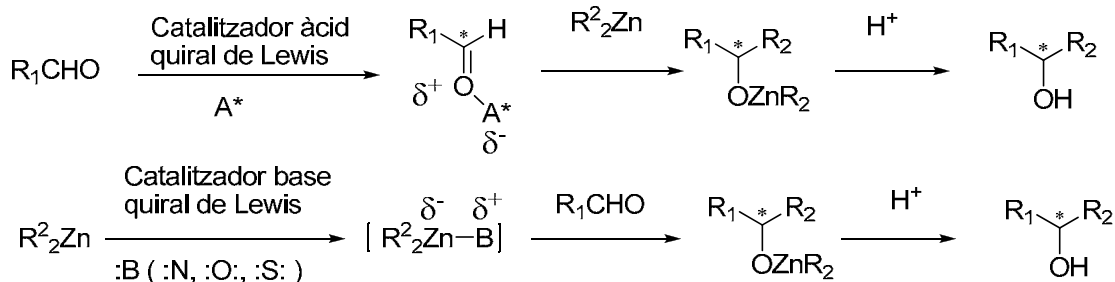
És molt important el control de les condicions de reacció per a la formació d'aquests compostos d'alquínzilzinc (com poden ser el dissolvent utilitzat, la temperatura de la reacció, etc.) ja que en alguns casos s'ha observat l'aparició d'un precipitat blanc en la mescla de reacció, que correspon a la formació del compost dialquínzilzinc i que disminueix l'enantioselectivitat de la reacció d'addició de l'alquí sobre l'aldehid (esquema 7). A més, aquest producte no es pot redissoldre produint, així, de forma irreversible la conseqüent pèrdua d'enantioselectivitat.<sup>24</sup>



**Esquema 7. Formació de l'intermedi alquínzilzinc i transferència de l'alquínzil sobre l'aldehid per a formar l'alcohol propargílic. Equilibri amb l'espècie dialquínzilzinc, que precipita.**

En les addicions de dialquilzinc a aldehids, aquests no es poden addicionar sense presència de complexos metàl·lics i/o lligands degut al fet que no són prou nucleòfils. Els metalls activen les addicions dels grups alquil actuant com a àcids de Lewis, mentre que l'efecte dels lligands està relacionat amb el seu efecte com a bases de Lewis.

En el cas de la catàlisi dels àcids de Lewis, la seva coordinació amb el grup carbonil augmenta l'electrofilia de l'aldehid o cetona, fent-los més susceptibles a l'atac nucleòfil. (esquema 1). En el cas de la presència de bases de Lewis es produeix l'activació dels grups alquilzinc degut a la formació de zincats, més rics en densitat electrònica i amb enllaços C-Zn més reactius, que són capaços de reaccionar nucleofilicament amb els aldehids (esquema 8). Algunes bases de Lewis poden ser els grups amina, oxigen o sulfur. Això permet que alguns lligands quirals, com ara els aminoalcohols i els aminotiols, siguin catalitzadors adequats, en presència de zinc, per a l'addició d'alquils a aldehids. Aquests conceptes s'apliquen igualment en l'addició d'alquínzilzincs a grups carbonil.



**Esquema 8.** Acció com a catalitzadors tant d'àcids quirals de Lewis com de bases quirals de Lewis.

Ha estat necessari l'estudi de gran varietat de lligands per tal d'aconseguir bons resultats en aquesta reacció ja que, en determinades condicions s'utilitzen grans quantitats de lligand o apareixen subproductes de reacció (com ara producte d'alquilació de l'al·dehid).<sup>25,9e</sup> Malgrat aquestes dificultats inicials, la utilització d'acetilurs de zinc formats in situ per reacció de dialquilzincs amb alquins terminals ha permès desenvolupar mètodes catalítics molt eficients. Degut a la relativa estabilitat dels compostos organozíncics, calen, generalment, condicions de reacció molt suaus per a dur a terme les addicions. Alguns exemples de lligands que funcionen com a catalitzadors per a les reaccions de formació d'alcohol propargílics quirals, a partir de l'addició d'acetilurs de zinc, es troben descrits en la figura següent. La utilització d'aquests ha anat evolucionant de forma que s'han trobat lligands que generen elevades enantioselectivitats i rendiments amb petites quantitats de catalitzador.

## Capítol 2- Introducció

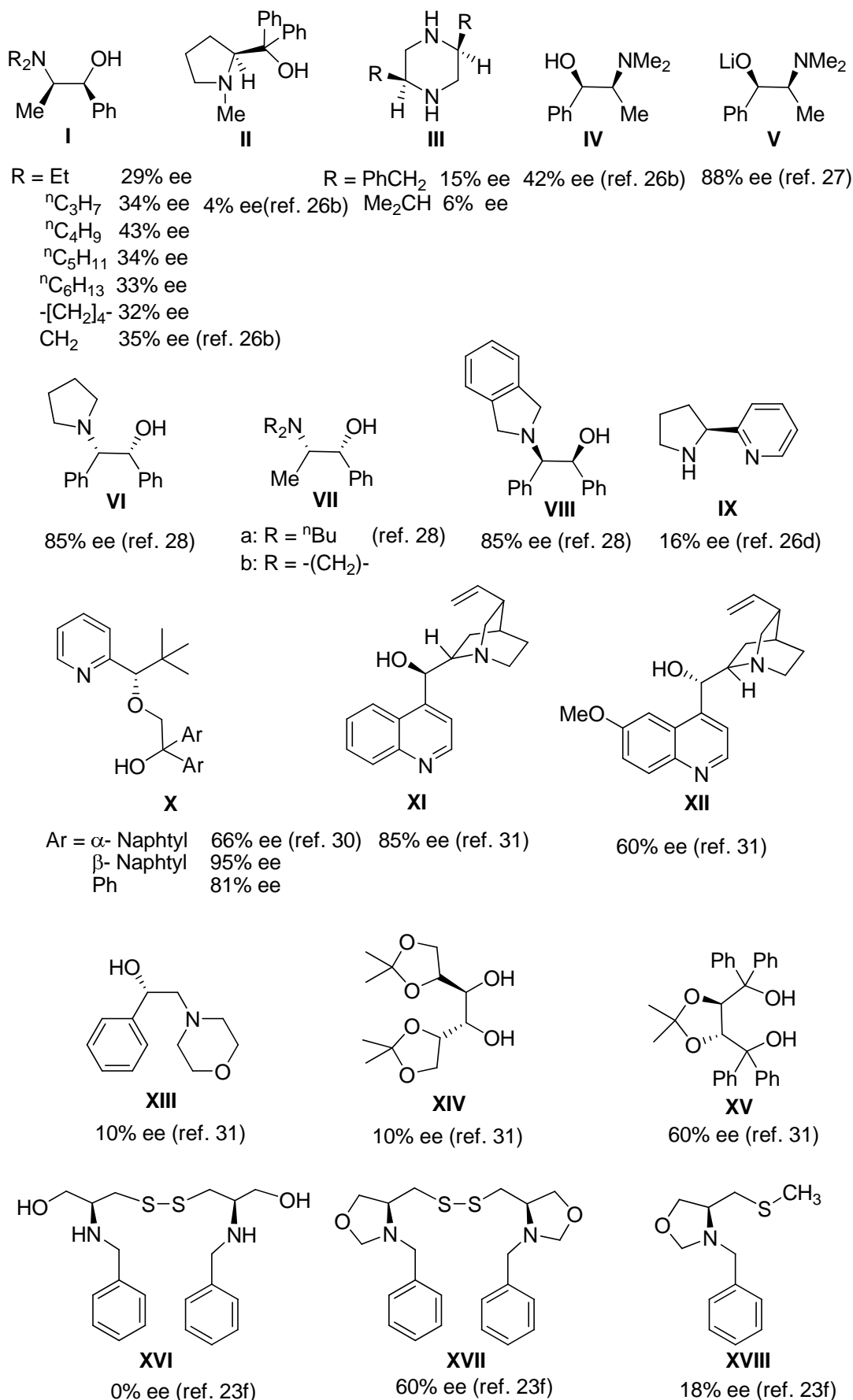
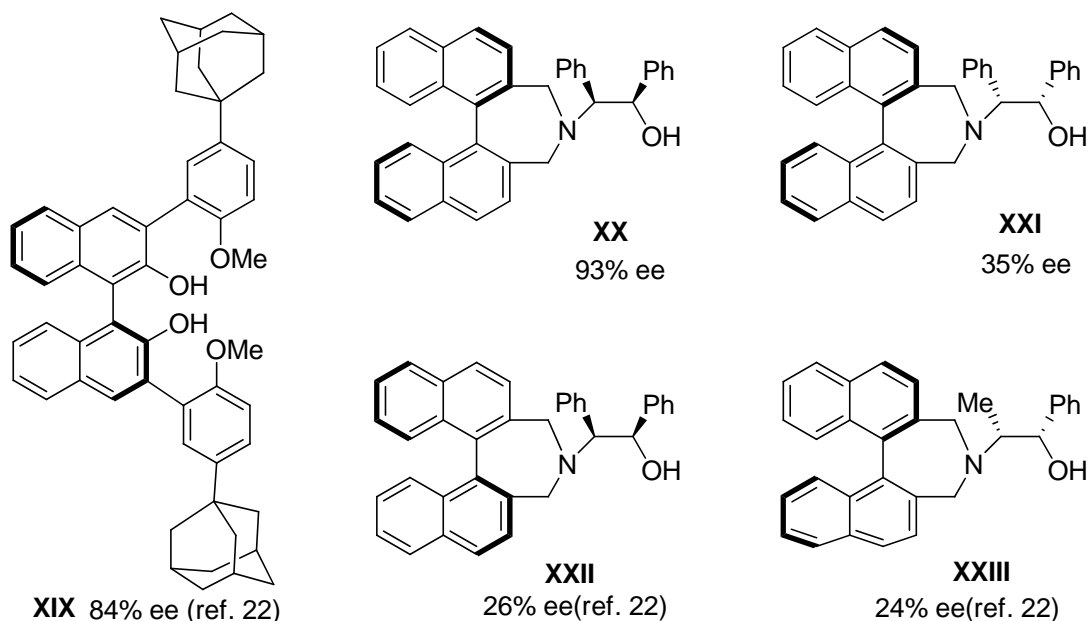
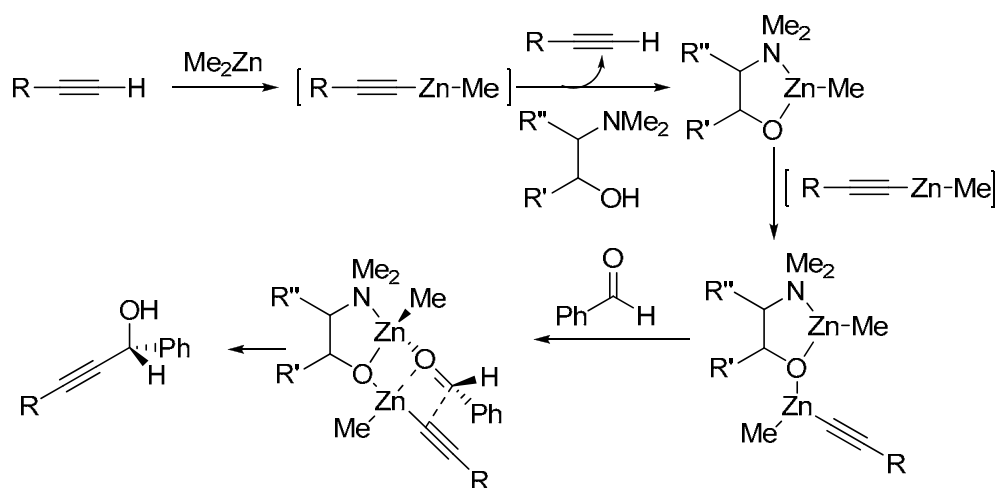


Figura 2. Lligands quirals utilitzats en l'addició catalítica enantioselectiva d'acetilens a aldeïds.



**Figura 3. Lligands quirals utilitzats en l'addició catalítica enantioselectiva d'acetilens a aldehids.<sup>22</sup>**

Entre els lligands descrits, els aminoalcohols i les diamines han estat dels més utilitzats en aquesta reacció. S'han desenvolupat un gran nombre de variants d'aquests començant pels exemples de Soai i Niwa (lligands I-III, figura 2), on es mostren uns dels primers aminoalcohols utilitzats en l'addició catalítica enantioselectiva d'acetilens a aldehids.<sup>26,9e,6,1a</sup> En aquesta primera aproximació, l'intermedi l'alquinilzinc es prepara escalfant l'acetilè en presència del dietilzinc en un solvent orgànic. A aquesta mescla se li addiciona el lligand quiral, de forma que es prepara el complex organometàl·lic que serà responsable del procés catalític ulterior. El complex organocatalític reacciona, després, amb l'aldehid de forma que es realitza la transferència del grup alquil del complex catalític cap a l'aldehid, formant l'alcohol propargílic quiral (esquema 9).



**Esquema 9.** Formació dels alcohols propargílics quirals. En primer lloc es forma un reactiu organometàl·lic (alquinilmetilzinc) que reacciona amb el lligand quiral per a forma el complex catalític quiral. El complex actiu permet la transferència del grup alquilil a l'aldehid i la formació del corresponent alcohol.

Les amines i aminoalcohols descrits fins ara proveïen als alcohols propargílics d'una enantioselectivitat màxima de 43%, utilitzant entre un 5 i un 20% de lligand en la catàlisi. Quan s'augmentava la quantitat de lligand utilitzada l'enantioselectivitat disminuïa. Els resultats no milloraren malgrat que es van fer proves amb diferents aldehids i diferents acetilens. Malgrat que s'ha demostrat que els aminoalcohols poden treballar com a catalitzadors quirals en les addicions d'alquins a aldehids caldria millorar l'aproximació realitzada en aquest primer exemple de catàlisi amb aminoalcohols i dietilzinc.

Es continuà treballant per tal d'aconseguir millors resultats i, com a conseqüència, un altre grup de recerca, el de Tombo,<sup>27,6,9e</sup> mostrà altres aminoalcohols útils com a lligands per a realitzar la catàlisi de les reaccions d'addició d'acetilens a aldehids (ligands IV i V, figura 2). Amb aquests lligands es segueix una nova aproximació, en la qual es prepara l'espècie alquinilzinc a partir de dos reaccions diferents: a) la reacció de iodur d'etilzinc amb l'acetilur de liti o b) la reacció del bromoalquí amb zinc activat.

Quan s'obté l'alquinilzinc, aquest coordina el lligand quiral (aminoalcohol o aminoalcoxi derivat de liti) i es realitza la transferència del grup alquilil sobre un aldehid aromàtic, en presència de toluè a 0-5°C, arribant a enantioselectivitats màximes del 42% amb l'aminoalcohol i del 88% (80% de rendiment) amb el derivat de liti. La mateixa reacció amb aldehids alifàtics proveeix els alcohols

propargílics resultants de la reacció d'enantioselectivitats molt més baixes. En cap dels casos s'observa addició de metil sobre l'adehid.

Altres aminoalcohols s'han descrit per a catalitzar la mateixa reacció. El grup de Li<sup>28,9e</sup> presentà una varietat d'aminoalcohols (l·ligands VI-VIII, figura 2) que es provaren en l'addició d'acetilens terminals a aldehids aromàtics, utilitzant un 10% de catalitzador i dimetilzinc. La reacció en presència dels dos primers l·ligands (VI i VII) genera alcohols propargílics amb enantioselectivitats de fins al 85% i rendiments del 94%, mentre que la reacció amb els altres dos aminoalcohols produeix alcohols propargílics amb enantioselectivitats molt més baixes (2-57%). L'amina és el compost que dóna enantioselectivitats més baixes quan s'utilitza com a catalitzador en la reacció d'addició d'acetilens terminals a aldehids.

Els l·ligands que contenen grups piridil han estat, també, estudiats com a l·ligands per a l'addició d'acetilens terminals a aldehids en presència de dialquilzinc. Aquests l·ligands tenen el nitrogen com a únic àtom coordinant al metall (l·ligand IX, figura 3) i van ser introduïts per Farloni<sup>29,9e</sup> per a catalitzar la reacció d'addició d'acetilens a benzaldehid. La reacció es dugué a terme en èter a 20°C durant 15 h, obtenint l'alcohol propargílic amb un 16% d'enantioselectivitat i un 87% de rendiment.

Altres l·ligands amb grups piridil es basen en els piridil alcohols (l·ligand X, figura 3) desenvolupats per Ishizaki i Hoshino<sup>30,9e,6</sup> per a la catàlisi de l'addició d'alquins terminals a aldehids.

La reacció es du a terme amb una primera formació de l'espècie d'alquinilzinc mitjançant el reflux de dietilzinc amb l'acetilè terminal i una posterior coordinació al l·ligand. Després el complex catalític permet la transferència del grup alquinil sobre l'aldehid en presència d'un 10% de l·ligand quiral, obtenint el alcohols propargílics resultants amb rendiments i enantioselectivitats mitges o bones.

Els millors resultats s'obtenen en les addicions de fenilacetilè a benzaldehid, ciclohexilcarboxaldehid i pivalaldehid. En canvi, les reaccions amb aldehids alifàtics no ramificats produeixen alcohols propargílics amb



enantioselectivitats més baixes i les reaccions amb alquins alifàtics generen uns nivells significants addició d'etil a l'aldehid.

Els productes naturals i els derivats d'aquests s'han utilitzat àmpliament en síntesi orgànica i en catàlisi. En aquest cas són els alcaloids cinconidina i quinidina (ligands XI-XIII, figura 3) els que han estat utilitzats per Kamble i Singh<sup>31,6</sup> com a lligands en les addicions enantioselectives d'acetilens terminals a aldehids en presència d'alquilzinc. La cinconidina produeix els alcohols propargílics amb una enantioselectivitat entre 62-85%, tant per a l'addició de fenilacetilè sobre aldehids aromàtics com alifàtics amb dietilzinc en presència de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . En el cas d'eliminar el titani de la reacció les enantioselectivitats disminueixen severament.

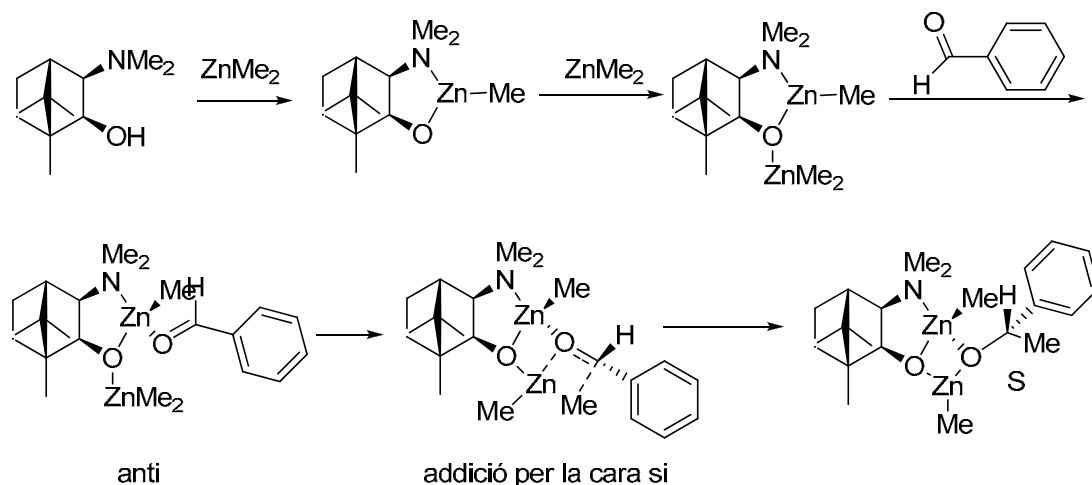
La quinidina, en canvi, actua de la mateix manera en l'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid amb dietilzinc, tant en presència de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  com en absència d'aquest. Les enantioselectivitats, però, oscil·len entre el 4 i el 60%, donant uns resultats molt més baixos que els obtinguts amb la cinconidina com a catalitzador de la reacció.

Altres tipus de lligands es provaren en la reacció catalítica de síntesi d'alcohols propargílics en presència de dietilzinc. Braga<sup>32</sup> utilitzà aminoalcohols (ligands XVI-XVIII, figura 3) en la catàlisi, obtenint rendiments de fins el 82% i enantioselectivitats de fins el 60%.

També s'utilitza BINOL modificat en les posicions 3,3' (ligands XIX, figura 3) per a realitzar addicions de fenilacetilè a aldehids amb dietilzinc i sense presència de titani.<sup>33,6</sup> Aquestes reaccions presenten bones enantioselectivitats (80-94%) però rendiments molt baixos, degut a la competència entre l'addició de l'acetilè i de l'etil.

Finalment, es descriuen un altre tipus d'aminoalcohols (1,1'-binaftil aminoalcohols) que s'utilitzen per a l'addició d'acetilens a aldehids utilitzant dimetilzinc (ligands XX-XXIII, figura 3), sent el lligand XX el que dona lloc a uns millors resultats.<sup>34,6</sup> L'addició de fenilacetilè a diferents aldehids amb el lligand XX dona lloc a alcohols propargílics amb bons rendiments, fins als 95%, i enantioselectivitats en el rang de 61 a 90% d'ee.

La funció dels lligands en les reaccions d'addició d'alquils a aldehids ha estat estudiada de forma computacional i es coneix com actuen els aminoalcohols quirals sobre l'enantioselectivitat de la reacció.<sup>35</sup> En l'esquema 10 s'observa com l'aminoalcohol quiral es coordina amb el dialquilzinc. El zinc compleix una doble activitat, per un costat coordina a l'aminoalcohol (per tal de fixar una conformació espacial que pugui generar quiralitat en el producte de reacció) i, per altra banda, fixa la posició de l'aldehid (que quedarà inclòs en l'entorn quiral que permet realitzar aquesta reacció de forma enantioselectiva). L'aldehid es coordina de forma que, espacialment, trobi el mínim impediment estèric i després es realitza l'addició del grup alquil sobre l'aldehid.

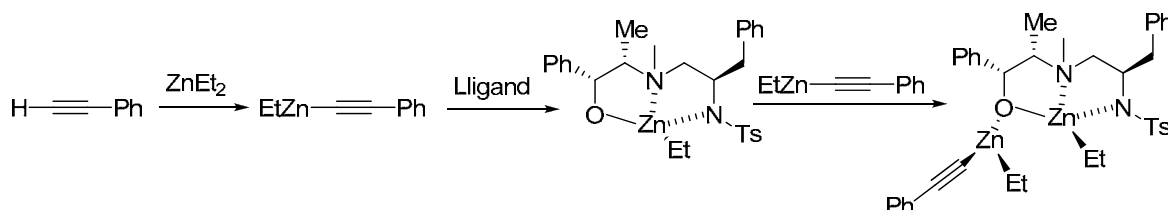


**Esquema 10. Coordinació del zinc amb l'aminoalcohol i posterior coordinació de l'aldehid en les addicions d'alquils sobre aldehids.**

En el cas de les addicions d'acetilens sobre aldehids es creu que el mecanisme de la reacció és similar al de l'addició de dialquilzinc a aldehids, tal com ja s'ha indicat a l'esquema 9.

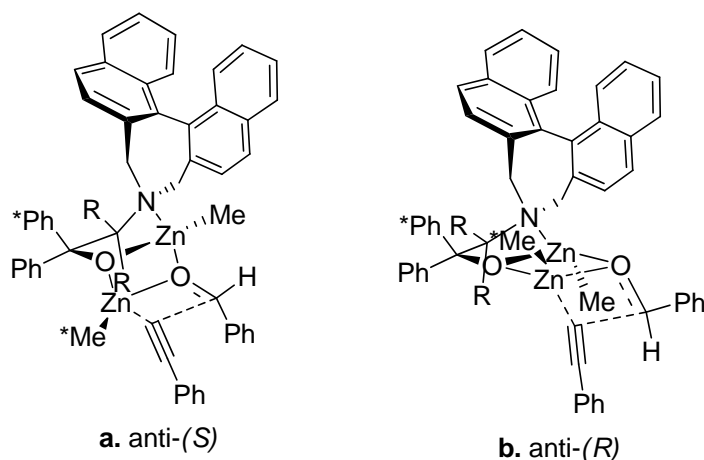
La diferència bàsica rau en la formació, en una primera instància, del compost alquinilalquilzinc, que és l'agent de transferència del grup alquil sobre l'aldehid. La coordinació, llavors, es produeix entre el reactiu mixt alquinilalquilzinc i l'aminoalcohol, que fixaran la posició de l'aldehid. Posteriorment, es realitza la transferència del grup alquil sobre l'aldehid. En l'esquema 11 es pot observar un exemple descrit de la formació del reactiu mixt

alquínil-alquilzinc i la coordinació d'aquest amb un diaminoalcohol, que en aquest cas és un lligand tridentat.<sup>1</sup>



**Esquema 11.** Formació del reactiu mixt alquínil-alquilzinc i la coordinació d'aquest amb un aminoalcohol.

En altres estudis també s'ha emprat l'analogia entre les estructures que s'obtenen en els processos d'etilació asimètrica i els processos d'alquínilació asimètrica i, així, es plantegen també dos estats de transició principals que poden aparèixer en la formació d'alcohols progargílics quirals. Aquests E.T. estan detallats en la figura 4.<sup>2</sup> L'enantioselectivitat de la reacció ve determinada per la diferència energètica entre ells.

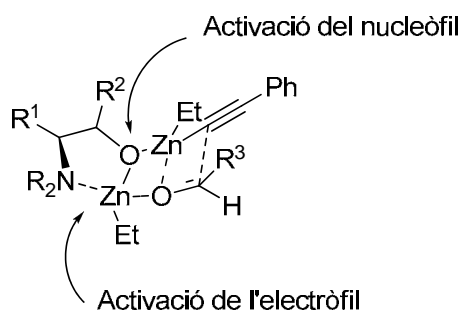


**Figura 4.** Estats de transició corresponents a les espècies catalítiques presents en l'addició asimètrica d'acetilens a compostos carbonílics on es mostra la coordinació de l'espècies alquínil-alquilzinc i l'aldehid.

En l'estructura b es pot observar que el grup fenil axial i el grup metil sobre el zinc ( $\text{Ph}^*$  i  $\text{Me}^*$ ) es troben sobre el mateix costat de l'anell, mentre que en l'estructura a aquests dos grups es troben en cares diferents de l'anell. Finalment es comprova que l'últim estat de transició, que comporta la transferència del grup alquínil a la cara Si del carbonil, és el més estable. El grup metil sobre el C(N) força el  $\text{Ph}^*$  a posicionar-se més proper al grup  $\text{Me}^*$ , augmentant la diferència

d'energia entre els estats de transició anti-(*S*) i anti-(*R*), assegurant una major enantioselectivitat.

Els mecanismes proposats en els diferents estudis es basen en el mecanisme proposat per a l'addició de dietilzinc sobre aldehids, sense haver fet un estudi mecanístic exclusiu per a l'addició d'acetilens terminals sobre aldehids. Segons s'indica en diferents articles, es pensa que els aminoalcohols catalitzen les reaccions d'addició d'alquins sobre aldehids degut a la coordinació d'aquests, tant amb el zinc com amb l'aldehid. Els aminoalcohols actuen, per tant, com a catalitzadors bifuncionals (Figura 5).<sup>3</sup>



**Figura 5.** Coordinació de l'aminoalcohol que, en la seva funció com a catalitzador, actua com a àcid de Lewis (activant el grup electròfil) i com a base de Lewis (activant el grup nucleòfil).

Com es pot observar en la figura 5, el complex de  $\beta$ -aminoalcohol actua com a àcid de Lewis quan l'àtom de zinc activa l'electròfil (l'aldehid) per coordinació amb aquest. També actua com a base de Lewis quan l'àtom d'oxigen es coordina a l'alquilzinc i activa el nucleòfil, facilitant així la transferència del grup alquil.

En el cas de les addicions de dialquilzinc a aldehids es coneix que existeixen quatre possibles estats de transició i que l'addició majoritària ve determinada per l'addició anti-trans. En aquest estat de transició l'aldehid coordina al centre catalític de zinc a través del parell d'electrons enllaçants trans i, llavors, el grup alquil del dialquilzinc es transfereix. L'estat de transició tricíclic adopta una conformació anti (figura 6).

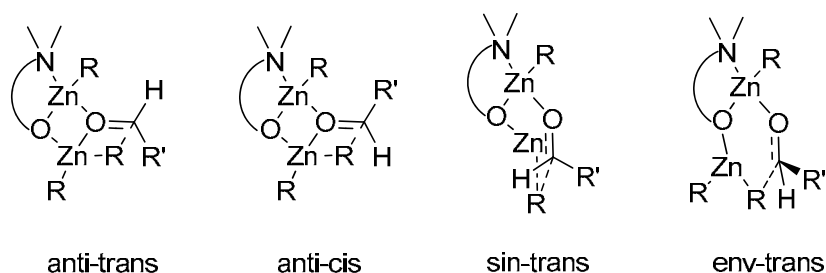


Figura 6. Estats de transició possibles per a l'addició d'alquil sobre aldehid.

### 1.1.3.b. Sistemes alquí/base feble/complex de Zn(II) quirals.

La síntesi d'alcohols propargílics a partir de l'addició enantioselectiva d'espècies alquilzinc a aldehids es pot realitzar, també, seguint la metodologia desenvolupada per Carreira,<sup>36</sup> en què s'utilitza el triflat de zinc com a font metàl·lica.

Ja es coneixia la síntesi d'acetilurs metàl·lics reactius (de B, Al, Ce, V o Mn), que es realitzava a través de transmetal·lació amb acetilurs de sodi o de magnesi. Yamaguchi, però, va desenvolupar un mètode amb el qual els acetilurs metàl·lics es formen a partir d'una sal metàl·lica i una amina apropiada, per exemple Sn(OTf)<sub>2</sub> en presència de 1,6-bis(dimetilamino)naftalè o DBU, que forma l'acetilur que s'addiciona a aldehids i cetones proveint els alcohols propargílics resultats de bones enantioselectivitats.<sup>37,9d</sup>

Anàlogament, Carreira desenvolupà un mètode per a la formació d'acetilurs de zinc a partir de triflat de zinc i una amina, que s'addiciona tant a carbonils com a nitrones.<sup>38,37b,9</sup>

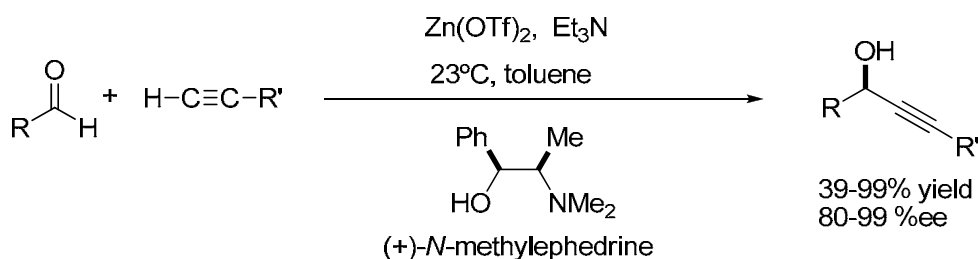
A més, la formació dels acetilurs de zinc es comprova per espectroscopia d'infraroig, en la qual es mostra que la formació d'aquests acetilurs sembla reversible.

Carreira promou l'addició enantioselectiva d'acetilens a aldehids i cetones utilitzant un lligand quirals per a realitzar la reacció. La *N*-metilefedrina és el lligand triat; és un lligand barat i que proporciona molt bones enantioselectivitats (fins al 97%) i rendiments en l'addició a aldehids alifàtics (esquema 12). A més a

més, el lligand es pot recuperar amb una extracció àcida de la solució aquosa bàsica.

En aquestes condicions, però, els rendiments de les addicions a aldehids aromàtics són molt més baixos degut a la reacció de Cannizzaro que apareix com una reacció secundària.

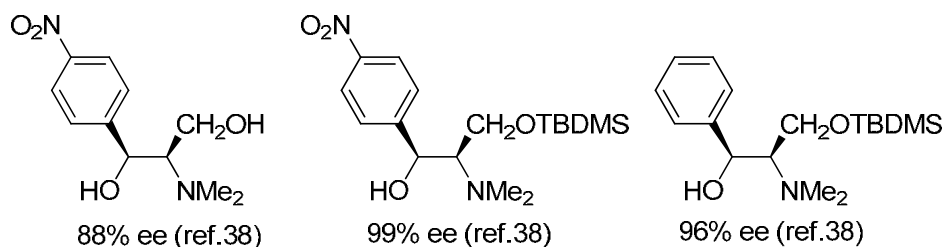
L'addició d'acetilens a aldehids sota les condicions utilitzades per Carreira es desenvolupa tant amb quantitats estequiòmriques de lligand com amb la utilització d'aquest a nivell catalític, obtenint en tots els casos molt bons resultats. Amb alguns substrats, però, cal tractar la reacció a 60°C (enlloc de tenir-la a temperatura ambient) ja que així s'aconsegueix evitar el problema de la baixa activitat del sistema catalític de la reacció, aconseguint bons rendiments.<sup>37e, 9d</sup> La reacció es va demostrar que era, també, tolerant a l'aire i a la humitat.



**Esquema 12.** Addició enantioselectiva d'acetilens a aldehids utilitzant la *N*-metilefedrina com a catalitzador.

Jiang estudià altres aminoalcohols amb estructura similar a la *N*-metilefedrina com a lligands per a la reacció d'addició d'alquins terminals a aldehids en presència de triflat de zinc i trietilamina.<sup>39,6</sup>

La catàlisi amb aquests lligands promou enantioselectivitats bones però una mica més baixes que les obtingudes amb *N*-metilefedrina i rendiments de baixos a bons. Amb aquests nous lligands no s'aconsegueix, per tant, tan bons resultats com els que s'obtenen amb la *N*-metilefedrina (figura 8).



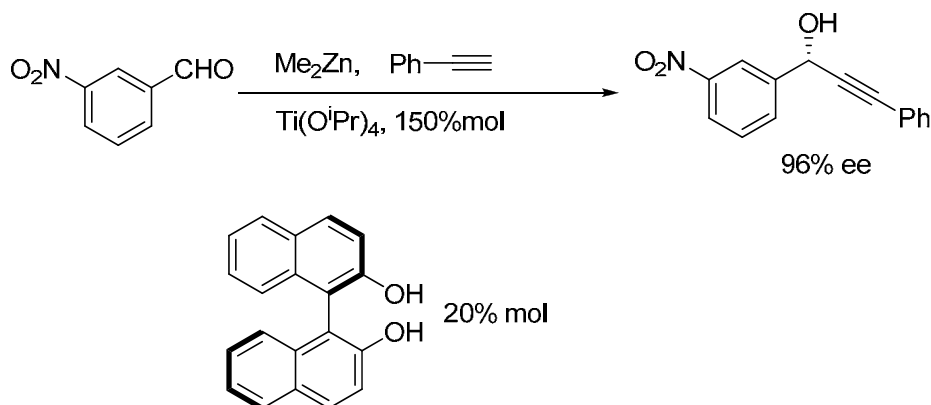
**Figura 8.** Aminoalcohols utilitzats com a lligands per a catàlisi de les addicions d'acetilens a aldehids en presència de triflat de zinc.

### 1.1.3.c. Sistemes alquí/ $ZnR_2$ / complexos de Ti(IV) quirals.

Una alternativa per a l'addició d'acetilens terminals a aldehids que ha estat àmpliament estudiada és l'addició utilitzant  $Ti(O^iPr)_4$ , generalment utilitzant BINOL com a lligand catalític.

Els complexos Titani-BINOL s'acostumen a prepara in situ i s'obtenen com una mescla d'espècies en equilibri.<sup>40,9d</sup>

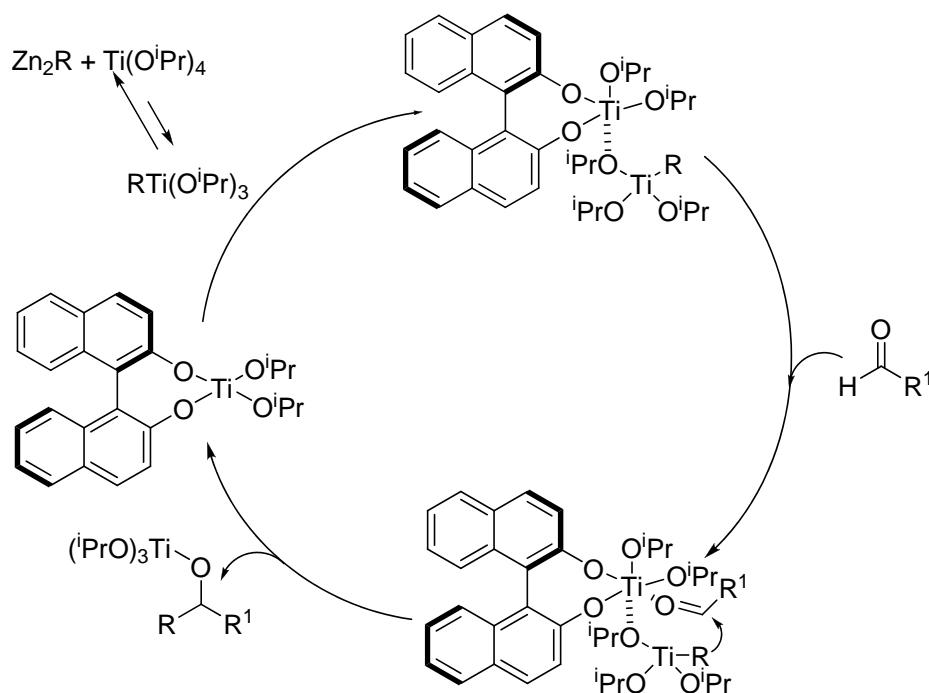
Chan presentà els resultats obtinguts en l'alquilació enantioselectiva en presència de BINOL i  $Ti(O^iPr)_4$ , com a additiu (esquema 13). L'enantioselectivitat arribà a 96%, tant per a aldehids aromàtics com alifàtics.<sup>41,9d</sup>



**Esquema 13.** Addició enantioselectiva d'acetilens a aldehids utilitzant el BINOL com a catalitzador en presència de titani.

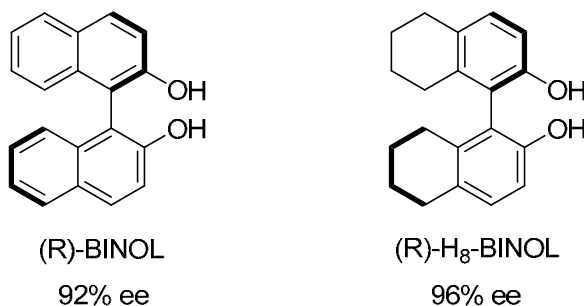
El complex actiu es prepara mesclant el BINOL amb el  $Ti(O^iPr)_4$ . Després s'addiciona la mescla de fenilacetilè i dimetilzinc. El  $Ti(O^iPr)_4$  ajuda a formar el catalitzador actiu i facilita la tranmetal·lació. Alguns estudis sobre el cicle catalític indiquen que el  $Ti(O^iPr)_4$  rep el grup alquí del reactiu de zinc, formant el catalitzador de titani actiu que es mostra en l'esquema 14.<sup>42, 9d</sup>

Malgrat que no ha estat provat amb estudis cinètics, sembla que el complex format ha de contenir dos àtoms de titani per a poder donar lloc a estereoselectivitat.



**Esquema 14.** Cicle catalític proposat que indica que el catalitzador de titani actiu és el BINOL-Ti.

Chan, a més, provà tant el  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -BINOL com el  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -H<sub>8</sub>BINOL (figura 9) comprovant que amb els dos lligands s'obtenen alcohols propargílics amb bons rendiments i enantioselectivitats. El (R)- $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -H<sub>8</sub>BINOL arriba a donar millors resultats que els que dona el (R)- $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -BINOL, segurament degut a efectes estèrics i electrònics.



**Figura 9.** Estructura dels lligands BINOL i H<sub>8</sub>BINOL.

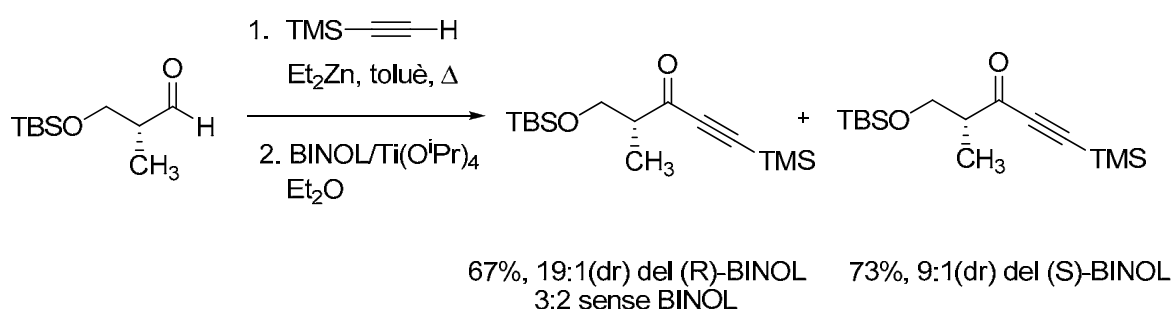
Pu estudià les mateixes reaccions però utilitzant una metodologia diferent per a la formació les espècies alquilzinc, ja que les obtingué refluxant una mescla de dietilzinc i fenilacetilè en toluè i així s'evita la formació dels productes secundaris deguts a l'addició d'etil sobre l'aldehid.<sup>43, 9d, 24e</sup> Alguns estudis teòrics mostren que l'equilibri en una mescla de dietilzinc i fenilacetilè està completament desplaçat



cap als reactius. En canvi, estudis d'espectroscopia de RMN indiquen que les espècies actives es poden obtenir, almenys en part, però només en presència d'agents coordinants i en un dissolvent o lligands determinats.<sup>44,9d</sup> Les condicions de treball que descriu Pu es basen en la utilització de dietilèter com a dissolvent, fins a un 40% de BINOL com a lligand i amb dietilzinc per a formar l'espècie alquinilzinc. En aquestes condicions, Moore i Pu, obtenen alcohols propargílics derivats de l'addició asimètrica de fenilacetilè a aldehids aromàtics i alifàtics amb enantioselectivitats de fins al 98% d'ee en el cas dels aldehids aromàtics. A més, demostren que aquesta reacció en presència de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -BINOL és vàlida en els casos de realitzar addicions asimètriques d'alquins sobre aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats.<sup>45, 9e,24e,44</sup>

Pu descriu una forma alternativa de preparar l'alquinilzinc, a temperatura ambient mesclant el fenilacetilè i el dietilzinc en presència dels lligand quiral, indicant que és un complex de zinc el que catalitza la formació de l'espècie alquinilzinc.

Marshall i Bourbeau aconseguiren bones diastereoselectivitats en les addicions de trimetilsililacetilè a diversos aldehids quirals, seguint les condicions de reacció descrites per Pu.<sup>46,6</sup> La mateixa reacció es provà sota les condicions descrites per Carreira (amb N-metilefedrina, triflat de zinc i trietilamina) i la reacció no evolucionà (esquema 15).



**Esquema 15. Addició d'alquins sobre cetones quirals catalitzades per BINOL-Ti.**

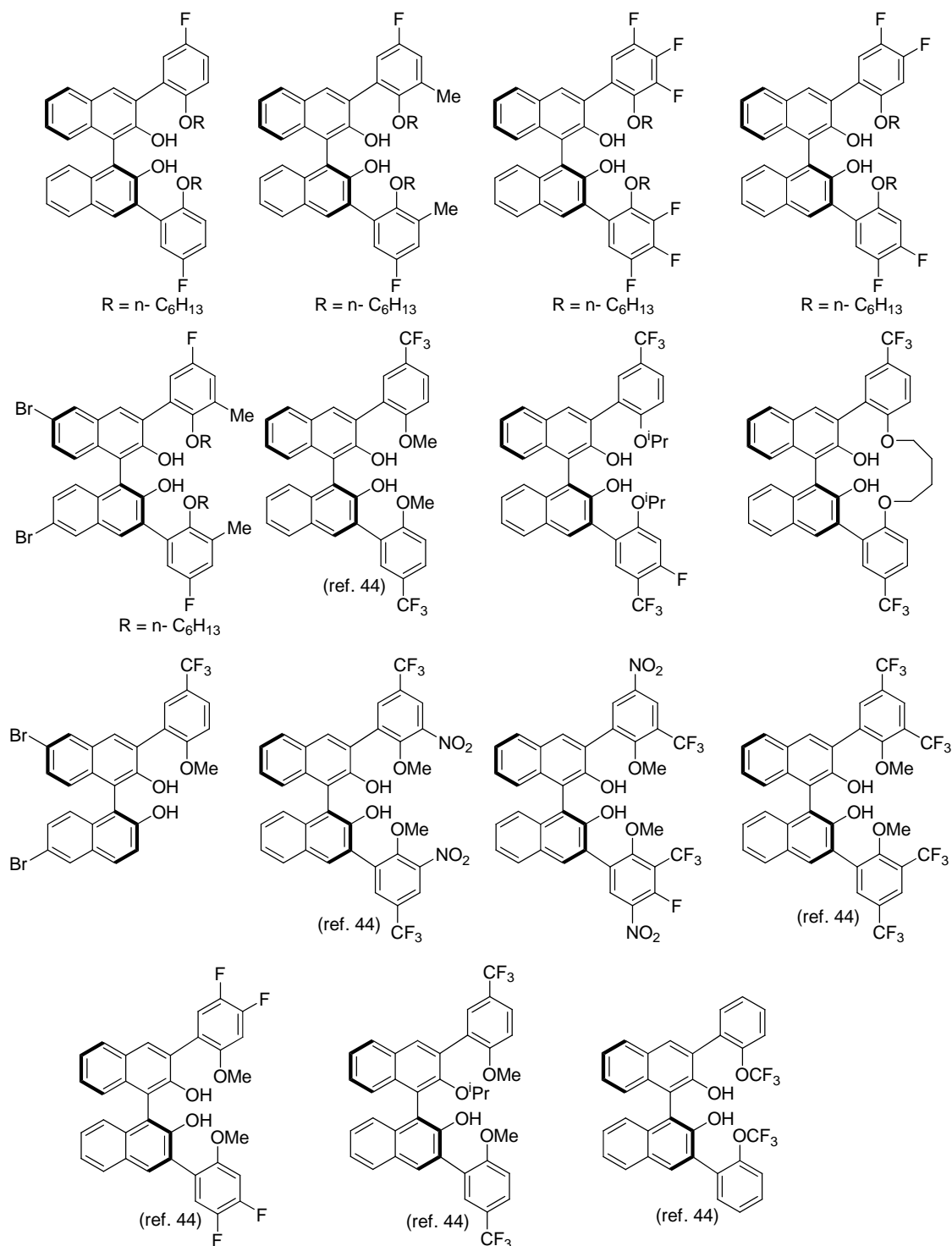
Pu creà nous lligands, a partir de modificacions del BINOL en les posicions 3 i 3' (figura 10), i els provà com a catalitzadors en les addicions de fenilacetilè a benzalhid en presència de dietilzinc, amb o sense  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .<sup>47,45,6</sup> En tots els casos es demostra que les enantioselectivitat són més baixes que quan s'utilitza el BINOL com a catalitzador, obtenint enantioselectivitats entre el 0 i el 67%.

Chan aconseguí millorar els resultats que havia obtingut fins al moment utilitzant el concepte d'activació asimètrica, que va introduir Mikami, en la reacció de ene-carbonil enantioselectiva. Mikami preparà els catalitzadors de titani autoensamblats a partir de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  i diversos lligands quirals i, seguint aquesta metodologia, aconseguí un augment en l'enantioselectivitat i en el rendiment. Chan utilitzà aquesta idea i combinà BINOL amb diferents lligands quirals per a la reacció d'addició d'acetilens terminals sobre aldehyds.<sup>48,9e</sup>

Quan el BINOL es combina amb sulfonamida es produeix un augment tant de l'activitat catalítica com de l'enantioselectivitat en la reacció d'addició d'alquins terminals sobre aldehyds utilitzant el  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  per a formar el precursor del catalitzador, arribant al 99% d'enantioselectivitat amb aldehyds aromàtics.<sup>49,9e</sup> Amb aquest mètode de síntesi es forma una mescla complexa de diversos catalitzadors de titani. Es va demostrar que el fet de posar additius, com ara fenols, modifica l'equilibri entre les diferents espècies i permet la formació in situ de catalitzadors més actius i selectius.<sup>50,9e</sup>

Els fenols són els additius que Chan utilitzà per a formar els catalitzadors de titani autoensamblats a partir del  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -BINOL i que permeteren millorar l'enantioselectivitat tant en aldehyds alifàtics com aromàtics.

Tant les sulfonamides com els fenols tenen grups àcids que poden reaccionar amb el  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . Walsh mostrà la caracterització estructural dels complexos de bis(sulfonamida) de titani i les propietats d'aquests complexos en reaccions catalítiques enantioselectives. En aquests complexos el  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  no reacciona amb bis(sulfonamides) encara que es deixin interaccionar durant llargs períodes.<sup>51</sup> Malgrat que el grup NH de la sulfonamida és un grup prou àcid com per interaccionar amb el titani, aquesta interacció sembla que no es produeix. Això fa pensar que és el dietilzinc qui actua com a agent desprotonant i permet la formació dels complexos de titani. En aquesta reacció hi ha una etapa crucial, que consisteix en la formació de les espècies catalíticament actives que es produeix, segons s'ha vist, quan s'addiciona el dietilzinc a la mescla de sulfonamida amb  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .<sup>52</sup>



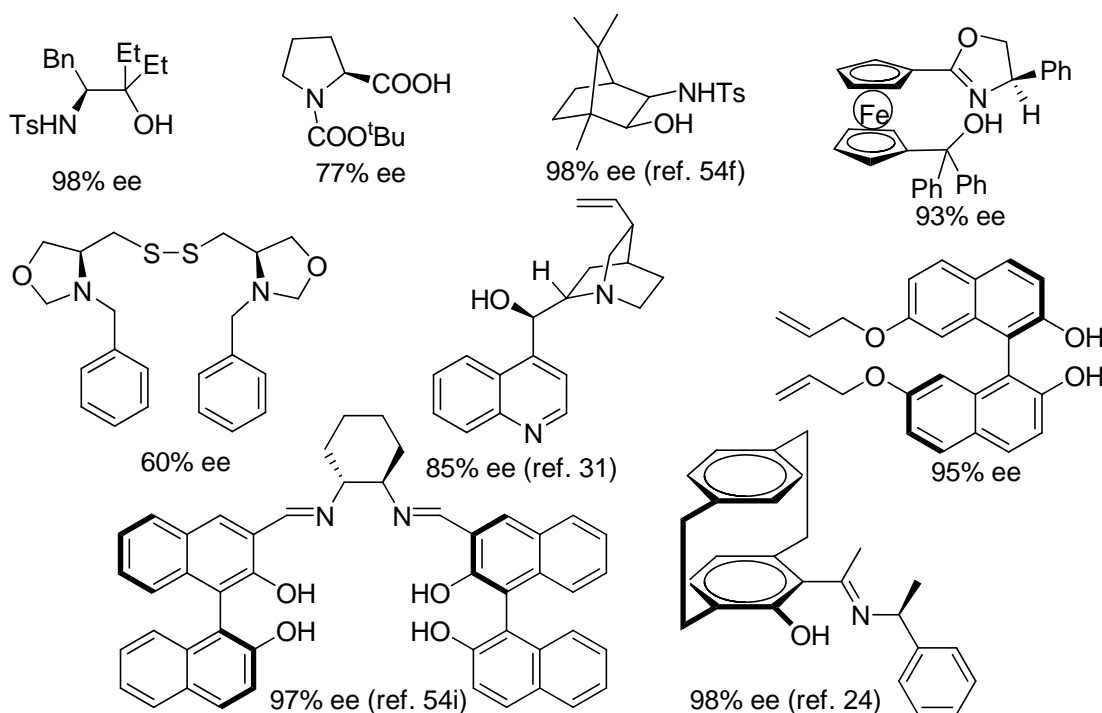
**Figura 10. BINOLs modificats que actuen com a catalitzadors en reaccions d'addició d'acetilens sobre aldehyds.**

Wang descriu un exemple d'una addició de fenilacetilè a aldehyds aromàtics catalitzada per aminoalcohols N-sulfonats derivats de la fenilalanina, obtenint alcohols propargílics amb un 90-99% d'enantioselectivitat.<sup>53, 9d</sup>

Pu també utilitzà additius en aquesta reacció. En aquest cas s'addiciona hexametilfosforamida (HMPA), que permet generar l'espècie alquilzinc en

condicions suaus i obtenint bones enantioselectivitats en l'alcohol propargílic resultant.<sup>54, 9e</sup>

A més de provar diferents additius, s'han estudiat lligands amb estructures diferents per tal de realitzar l'addició d'acetilens terminals a aldehids en presència de titani. Alguns d'aquests són derivats de L-prolina, bases de Schiff o alcaloides derivats de la chinchona (figura 11).<sup>55,9d,9e,25</sup> Aquests últims cal addicionar-los en grans quantitats però és important tenir en compte que són additius molt barats i que es poden recuperar fàcilment realitzant extraccions àcid-base.



**Figura 11.** Lligands utilitzats en l'addició d'acetilens terminals a aldehids en presència de titani. Alguns són derivats de L-prolina, bases de Schiff o alcaloides derivats de chinchona.

## 1.2. Addició asimètrica d'acetilens a cetones.

Malgrat l'aparent semblança entre les addicions d'acetilens a aldehids i a cetones, hi ha una important diferència entre elles, que rau en la diferent reactivitat que presenten els carbonils d'aquests dos grups.

Les cetones són grups molt menys electròfils que els aldehids i aquest fet dificulta l'obtenció de bons resultats en les addicions d'acetilens a cetones. Aquest fet implica, també, que la recerca en aquest camp sigui minsa, comparada amb la

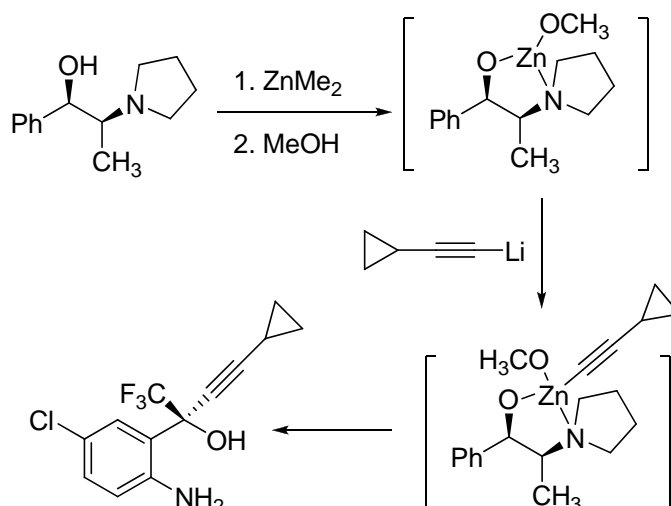
gran quantitat de lligands i condicions que s'han utilitzat per a la síntesi d'alcohols propargílics secundaris.<sup>56,1a,6,9d,24c</sup>

La síntesi d'alcohols propargílics terciaris, que són importants intermedis en la indústria farmacèutica, es pot realitzar seguint diferents mètodes: fent reaccionar halurs d'alquil amb indi o  $\text{CrCl}_2$ ,<sup>57,9e</sup> seguit de l'addició de les cetones; l'activació catalítica de l'enllaç C-H dels acetilens terminals amb bases fortes ( $\text{CsOH}$  o  $t\text{BuOK}$ ), seguit de l'addició de les cetones;<sup>58,9e</sup> l'alquilació directa de les cetones al alquil-liti o alquilmagnesi; l'alquilació de cetones amb bromur propargílic utilitzant un catalitzador de transferència de fase com ara  $\text{KOH}/18\text{-corona-6}$  en solució de benzè<sup>59,9e</sup> o la propargilació electroquímica de cetones amb bromurs propargílics.<sup>60,9e</sup>

La síntesi d'aquests compostos via addició catalítica asimètrica de nucleòfils de carboni ha tingut un èxit limitat, que es descriurà amb alguns mètodes a continuació. Les primeres aproximacions es basaren en l'addició de ciclopropil acetilur de liti a *p*-metoxibenzilcetoanilina, obtenint enantioselectivitats del 98-99% a costa d'utilitzar gran quantitats de catalitzador.<sup>61</sup>

En el grup de Tan es descriu la síntesi de l'Efavirenz, que es sintetitza en presència de dimetilzinc i un aminoalcohol, els quals formen l'intermedi descrit en l'esquema 14 i que és el que s'addiciona a la cetona.<sup>8,6,9e</sup>

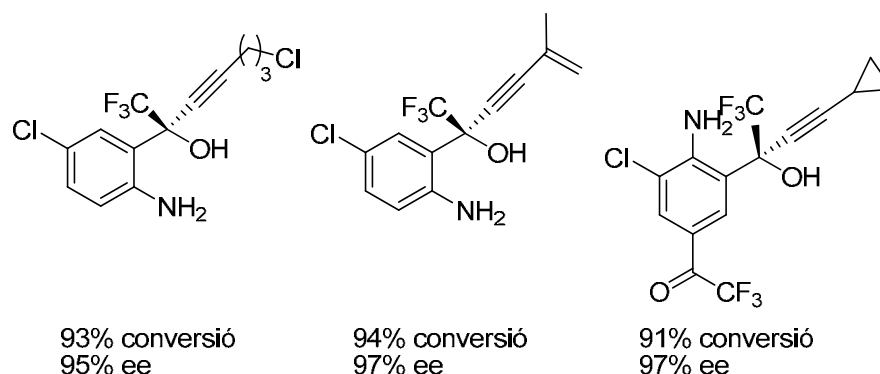
La reacció de dimetilzinc amb un equivalent de (1*R*, 2*S*)-*N*-pirrolidilnorefedrina genera el corresponent alcòxid de zinc. La reacció d'aquest amb ciclopropilacetilur de liti genera el zincat de liti, que acaba generant l'alcohol propargílic (esquema 16).



**Esquema 16. Preparació dels complexos de zinc i la reacció d'aquests amb les cetones per tal de formar el corresponent alcohol propargílic.**

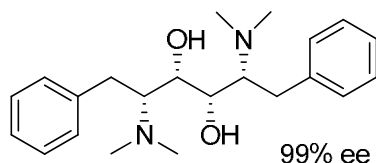
Mentre l'aminoalcohol genera l'entorn quiral que facilita l'addició enantioselectiva, el zinc actua com a metall coordinant que permet la transferència de l'acetilè sobre la cetona. Aquesta reacció, que permet l'addició directa d'alquinilliti o alquinilmagnesi a cetoanilina en presència d'alcòxids de liti, es du a terme eficientment a escala multiquilogram. Aquesta reacció es pot dur a terme, també, amb acetilurs de magnesi, de manera totalment anàloga.

Sota aquestes condicions s'addicionen diferents acetilurs a cetones amb bones enantioselectivitats i bones conversions (figura 12).



**Figura 12. Productes d'addició d'acetilurs de liti sobre cetones amb elevats rendiments i enantioselectivitats**

Jiang i Feng realitzaren l'alquinilació asimètrica de la mateixa cetoanilina PMB-protegida obtenint enantioselectivitats de fins el 99% utilitzant el ciclopropilacetilur de liti com a nucleòfil i un diaminodiol (figura 13) com lligand quiral.<sup>63, 6, 9e, 2</sup>

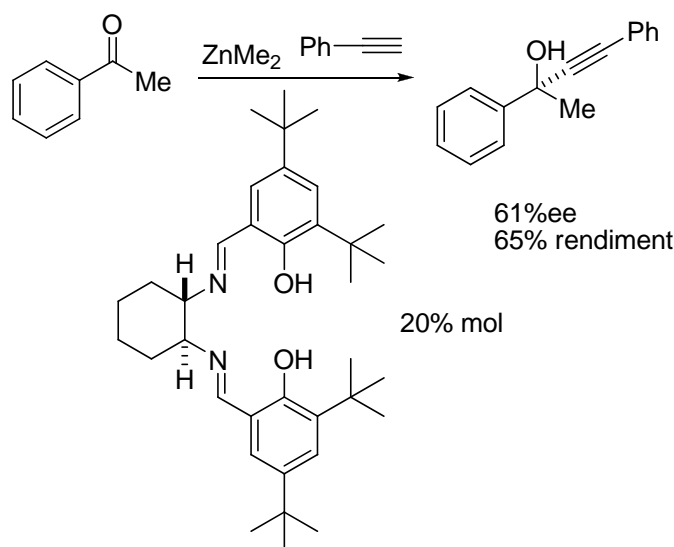


**Figura 13.** Diaminol que catalitza l'aquiniació asimètrica de cetoanilina PMB-protegida.

Hi ha altres aproximacions per a l'addició asimètrica d'alquilzinc a cetones, i es tracten a continuació:

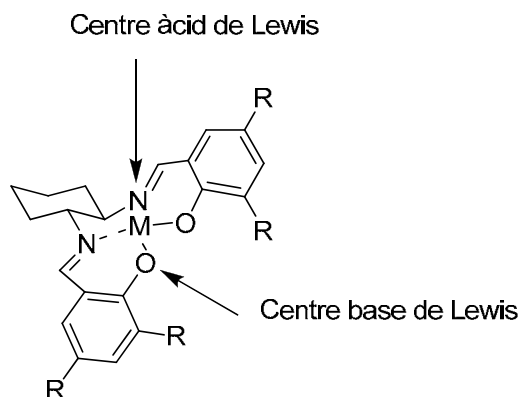
Jiang realitzà l'addició d'acetilurs de zinc a derivats d' $\alpha$ -cetoesters. Aquesta reacció es realitza, també, amb N-metilefedrina com a lligand quiral, en presència de triflat de zinc i trietilmina a 70°C (per tal d'assegurar l'activitat de la reacció), obtenint bones enantioselectivitats. La reacció es dugué a terme amb  $\alpha$ -cetoesters i amb  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoesters, obtenint en els dos casos bones enantioselectivitats.

Cozzi estudià l'addició d'acetilens terminals a cetones utilitzant un a lligand quiral basat en un complex de Salen (esquema 17), en presència de dimetilzinc i arribant a enantioselectivitats del 81% per als millors casos.<sup>64, 9d, 9e,24e</sup>



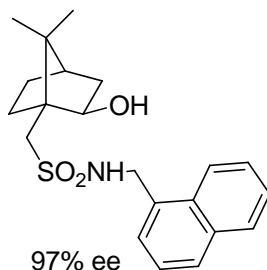
**Esquema 17.** Addició d'acetilens terminals a cetones utilitzant un a lligand quiral basat en un complex de Salen.

Els complexos de Salen posseeixen, però, un comportament com a lligand bifuncional àcid i base de Lewis que permet que l'activitat d'aquests lligands sigui més elevada.<sup>64,9d</sup> Els àtoms d'oxigen dels complexos metàl·lics de Salen coordinen a fragments organometàl·lics reactius (figura 14).



**Figura 14. Comportament com a lligand bifuncional àcid i base de Lewis que posseeixen els complexos de Salen.**

Chan va descriure un mètode de síntesi d'alcohols propargílics terciaris en què s'augmentava la reactivitat de les cetones mitjançant la utilització d'un àcid de Lewis fort.<sup>66, 9d, 9e</sup> És el triflat de coure (II) el reactiu seleccionat, ja que són ben conegudes les reaccions d'addició de nucleòfils a cetones en presència d'aquest reactiu i de bis-oxazolines. La reacció d'addició d'acetilens a cetones es realitzà amb diferents lligands en presència de triflat de coure(II), aconseguint un 97% d'excés enantiomèric amb el lligand introduït per Yus (figura 15) per a l'addició de fenilacetilè a cetones aromàtiques.<sup>67,9d</sup>



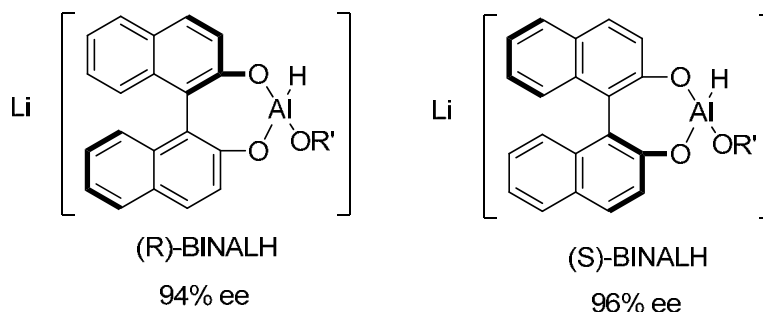
**Figura 15. Lligand utilitzat en l'addició de fenilacetilè a cetones aromàtiques en presència de triflat de coure(II).**

El BINOL és un altre lligand que es pot utilitzar en les addicions d'acetilens terminals a cetones i que genera alcohols propargílics terciaris amb bons rendiments i enantioselectivitats.<sup>9d</sup>



### 1.3. Reducció asimètrica de cetones proquirals.

Les cetones proquirals poden reduir-se seguint una gran varietat de metodiques. L'oferta de reactius que poden reduir les cetones mantenint inalterat el triple enllaç de les cetones propargíliques és molt més limitat, i cal estudiar les condicions en les que el producte de la reacció és l'alcohol propargílic, que és el producte d'estudi d'aquest treball. Alguns dels mètodes que permeten l'obtenció d'alcohols propargílics a partir de la reducció enantioselectiva de la cetona són: la reducció amb hidrurs metàl·lics modificats,<sup>68</sup> la transferència d'hidrogen asimètrica a cetones  $\alpha,\beta$ -acetilèniques,<sup>69</sup> la hidroboració catalítica i asimètrica de  $\alpha,\beta$ -inones amb oxazaborolidines quirals,<sup>70, 3b,69b</sup> la hidròlisi reductiva d'acetals acetilènics<sup>71,69b</sup> o les transformacions enzimàtiques.<sup>72, 69b</sup> Alguns dels lligands que es fan servir per a aquesta reacció són el B-isopinocampfeil-9-borabíciclo[3.3.1]nonà de Midland,<sup>73</sup> el B-clorodiisopinocampfilborà de Brown<sup>74,73c</sup> o el BINALH de Noyori,<sup>75, 73c</sup> que permeten l'obtenció d'alcohol propargílics amb molt bones conversions.

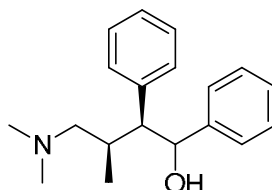


**Figura 16.** Exemples de dos hidrurs d'alumini liti amb BINOL modificat utilitzats en les reaccions de reducció.

La reducció amb hidrurs metàl·lics<sup>68</sup> es du a terme, normalment, amb complexos d'hidrur d'alumini liti. Alguns exemples d'hidrurs es poden trobar en el BINAL-H, que és un hidrur d'alumini liti modificat amb binaftol, o amb l'alcohol de Darvon, que és el (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenilbutanol (figura 17).<sup>76</sup>

Aquest reactiu específic es va triar perquè generava estereoselectivitats elevades en les reduccions de l'acetofenona. En els estudis s'utilitza acetofenona i

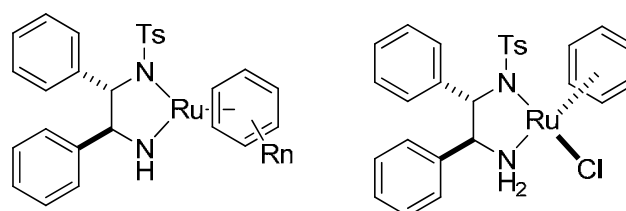
el reactiu preparat a partir d'hidrur d'alumini liti i l'aminocarbonil quiral derivat del Darvon, mostrant elevades enantioselectivitats en les corresponents reaccions de reducció de cetones.



**Figura 17.** Estructura del Darvon, alcohol amb poder analgèsic que s'utilitza reduccions de cetones proquirals amb hidrur d'alumini liti.

Ambdós hidrurs modificats redueixen les cetones mantenint inalterat l'alquí, al qual no afecta la presència de l'hidrur en la mescla reaccionant.

La reducció de cetones utilitzant la transferència d'hidrogen<sup>69</sup> a cetones  $\alpha,\beta$ -acetilèniques va ser desenvolupada per Noyori. Utilitza un catalitzador de ruteni<sup>76</sup> per a realitzar aquesta transferència. Els complexos de ruteni redueixen amb eficiència les cetones però no tendeixen a cedir hidrogen a dobles i triples enllaços<sup>78</sup>, i, per tant, no redueix aquestes entitats que es mantenen inalterades (figura 18).

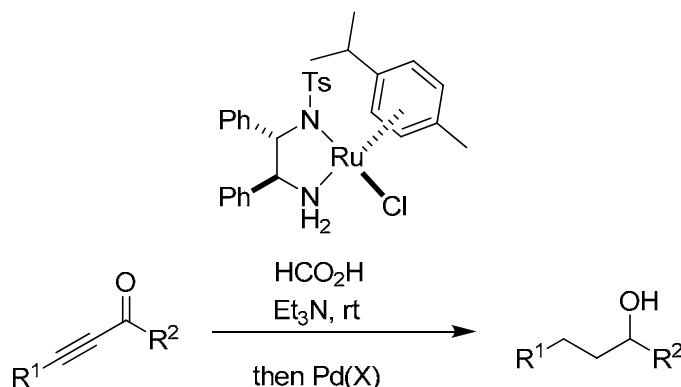


$\eta^6$ -arè = mesitilè o *p*-cimè

**Figura 18.** Complexos de ruteni que redueixen les cetones quimiosselectivament davant dobles i triples enllaços.

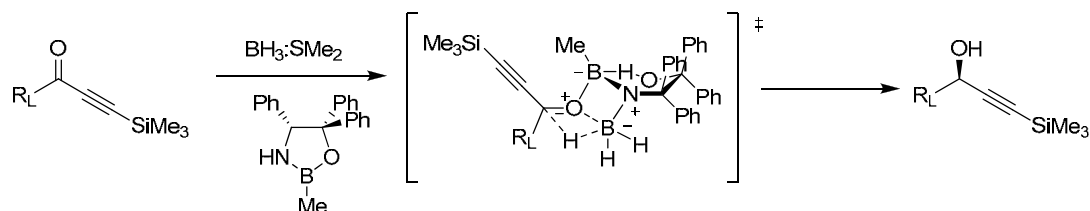
Si a la reacció de transferència d'hidrogen s'addicionen, a més del complex de ruteni, metalls com el pal·ladi, l'iridi o el platí es redueixen tant la cetona com els dobles o triples enllaços que es trobin en la molècula.<sup>79</sup> Ja que els reactius i les condicions de reacció són compatibles, es pot realitzar la reacció en un sol pas

sempre que es vulguin reduir tots els grups saturats de la molècula prèviament descrits (esquema 18).



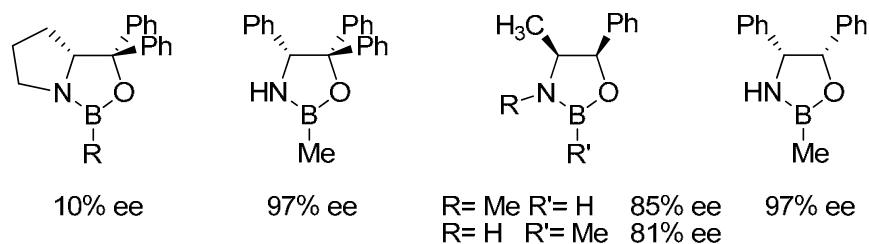
**Esquema 18.** Reducció de tots els grups saturats de la molècula en un sol pas, en presència del catalitzador de ruteni i de pal·ladi.

La reacció de reducció de cetones propargíliques amb oxazaborolidines<sup>70,3b,69b</sup> es dona seguint l'esquema 19, on l'enantioselectivitat de l'alcohol propargílic resultant depèn de l'estructura del complex que forma la cetona propargílica en coordinar-se amb el catalitzador.<sup>70b,3b</sup> Corey proposà un mecanisme per a la reducció de les cetones propargíliques amb borans que permet predir quina serà la enantioselectivitat de la reacció.



**Esquema 19.** Mecanisme proposat per Corey per a la reducció enantioselectiva de inones amb oxazaborolidines, que permet predir l'enantioselectivitat de la reacció.

Diversos grups han estudiat la reducció amb oxazaborolidines i això ha permès el descobriment de diferents oxazaborolidines que catalitzen la reducció de les inones (figura 19) obtenint enantioselectivitats de mediocres a bones.<sup>70a-b, 73c</sup>



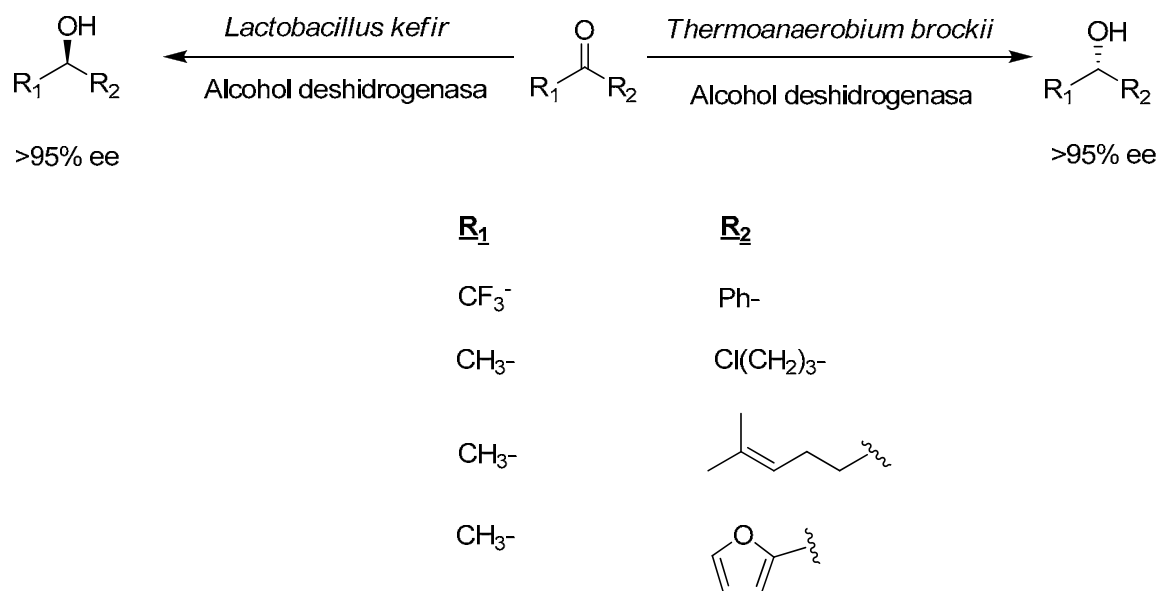
**Figura 19. Oxazaborolidines que catalitzen la reducció de les inones.**

Un altre dels mètodes utilitzat per a l'obtenció d'alcohols propargílics és la hidròlisi reductiva d'acetals acetilènics o la hidròlisi catalitzada per enzims.<sup>69b,71-72</sup> Aquesta última aconseguix molt bones enantioselectivitats sempre que l'enzim sigui capaç de catalitzar la reacció de reducció de la cetona propargílica. Malgrat que en un primer moment els substrats sobre els quals s'obtenien bons resultats eren molt limitats, l'aprofundiment en aquest tema ha permès trobar nous enzims que catalitzen un nombre més ampli de substrats, sempre amb bones enantioselectivitats. De totes formes, aquest mètode de síntesi té com a limitació l'especificitat de la majoria d'enzims que, d'altra banda, es pot veure compensada per l'elevada enantioselectivitat que s'obté en les reduccions sempre que l'enzim sigui actiu.

Els enzims són específics per a substrats però, a més, poden ser estereoespecífics per a producte. O sigui, que depenent de l'enzim que actua per a un mateix substrat s'obté un enantiòmer o l'altre. Un exemple clar és l'alcohol deshidrogenasa del *Lactobacillus kefir* que, en presència de NADP i isopropanol, genera els alcohols R mentre el l'alcohol deshidrogenasa del *Thermoanaerobium brockii* genera l'alcohol S.<sup>79</sup> Aquest enzims, a més, actuen sobre una gran varietat de substrats, entre ells diversos alcohols propargílics. Aquesta propietat els podria convertir en catalitzadors útils en síntesi d'alcohols en general i d'alcohols propargílics, en concret (esquema 20).

Com es pot observar en l'esquema les enantioselectivitats obtingudes en tots els casos són molt bones. En definitiva, aquesta metodologia constitueix un procediment biocatalític alternatiu per a sintetitzar alcohols quirals amb molts bons resultats.

La síntesi d'alcohols propargílics es pot realitzar seguint les diferents vies catalítiques descrites i cal escollir un dels mètodes per a realitzar la catàlisi segons ens convingui.



**Esquema 20. Enzims que catalitzen la reducció de diverses cetones.**

## 1.4. Bibliografia

1. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833-856.
2. Jiang, B.; Feng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2975-2977.
3. a) Roush, W. R.; Sciotti, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6457. b) Helal, C.J.; Magriotis, P.A.; Corey, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938-10939.
4. a) Vourloumis, D.; Kim, K. D.; Petersen, J. L.; Magriotis, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4848. b) Davies, J.; Wang, H.; Taylor, T.; Warabi, K.; Huang, X.-H.; Andersen, R.J. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5233 -5236.
5. a) Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5734. b) Chemin, D.; Linstumelle, G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1943. c) Corey, E. J.; Niimura, K.; Konishi, Y.; Hashimoto, S.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2199.
6. Pu, L.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9873-9886.
7. a) A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Graboski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8937-8940. b) A. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2028-2038. c) Xu, F.; Reamer, R. A.; Tillyer, R.; Cummins, J. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Collum, D. B.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11112-11118. d) Sun, X.; Winemiller, M. D.; Xiang, Collum, B.; D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8039-8046. e) Parsons, R. L.; Fortunak, J. M.; Dorow, R. L.; Harris, G. D.; Kauffman, G. S.; Nugent, W. A.; Winemiller, M. D.; Briggs, T. F.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9135-9143.
8. L. Tan, C.-Y. Chen, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 724-727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 711-713.
9. a) Bradshaw, C. W.; Werner H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1532-1536. b) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738-8739. c) Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **2000**. d) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmerman, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095-4105. e) Lu, G.; Li, Y.-M.; Li, X.-S.; Chan, A.S.C.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2005**, 249, 1736-1744.

10. Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, 32, 225–230.
11. A. Yanagisawa, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlin, **1999**, chapter 27, p. 965. K. Soai, T. Shibata, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlin, **1999**, chapter 26, p. 911.
12. a) M. Schlosser, in *Organometallics in Synthesis. A Manual* (M. Schlosser, Ed.), Wiley, Chichester **2002**, pp. 1-352. b) E. Nakamura, in *Organometallics in Synthesis. A Manual* (M. Schlosser, Ed.), Wiley, Chichester, **2002**, pp. 579-664. c) J. H. Babler, V. P. Liptak, N. Phan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 416-417. d) D. Tzalis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1547-1549; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1463-1465.
13. F. Bertus, F. Fècourt, C. Bauder, P. Pale, *New. J. Chem.* **2004**, 28, 12-15.
14. L. Bradsma, *Preparative Acetylene Chemistry*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, **1988**.
15. E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151-3152.
16. K. Scharpwinkel, S. Matull, H. J. Schäfer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 2497-2500.
17. a) Thomson, A. S.; Corley, E. G.; Hungtinton, M.F.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8937. b) Huffman, M. A.; Yasuda, N.; DeCamp, A. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1590. c) Pierce, M. E.; Parsons, R. L. Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W.P.; Confalone, P.N.; Chen, C.Y.; Tillyer, R.D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thomson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536. d) Sun, X.; Winemiller, M. D.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8039-8046.
18. a) Ye, M.; Logaraj, S.; Jackman, L. M.; Hillegass, K.; Hirsh, K. A.; Bollinger, A. M.; Grosz, A. L.; Mani, V. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6109. b) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455. c) Schön, M.; Naef, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 169. d) Gärtner, P.; Letschnig, M.; Knollmüller, M. *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 867. e)

- Knollmüller, M.; Ferencic, M.; Gärtner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3969. f) Sun, X.; Winemiller, M. D.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8039-8046.
19. D. Enders, J. Zhu, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1827; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1725-1728.
21. a) Mukayama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Susuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455. b) Ye, M. C.; Logaraj, S.; Jackman, L. M.; Villegas, K.; Hirsh, K. A.; Bollinger, A. M.; Grosz, A. L.; Mani, V. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6019. c) Caubere, P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317. d) Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803. e) Parsons, R. L. Jr.; Fortunak, J. M.; Dorow, R. L.; Harris, G. D.; Kauffman, G. S.; Nugent, W. A.; Winemiller, M. D.; Briggs, T. F.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9135-9143.
22. Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genov, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1323-1329.
23. a) Rousch, W. R.; Sciotti, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457-6458. b) Stang, P. J. F. *Modern Acetylene Chemistry*, VCH, **1995**. c) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. Trost, B.; Krische, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131-6141. d) M.E.; Li, C.; Mariano, J. P.; Overman, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467-5480. e) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855-1857. f) Braga, A.L.; Silveira, C.C.; Wessjohann, L.A.; Schneider, P.H. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10423-10416. g) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895-2898. h) Kang, Y. F.; Liu, L.; Da, C. S.; Yan, W. J.; Xu, Z. Q. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3155-3159. i) Kang, Y. F.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C. S.; Yan, W. J.; Xu, Z. Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863-865.
24. Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2113-2116.
25. L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
26. a) Okhlobystin, O. Y.; Zakharkin, L. I. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 257-258. b) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, *10*, 937-943. Soai, K.; c) Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. d) Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8251-8258.
27. Tombo, G. M. R.; Didier, E.; Loubinoux, B. *Synlett* **1990**, 547-548.



- 
28. Li, Z.; Upadhyay, V.; DeCamp, A.E.; DiMichele, L.; Reider, P. *Synthesis*, **1999**, 1453-1458.
29. Chelucci, G.; Conti, S.; Farloni, M.; Giacomelli, G. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8251-8258.
30. Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1901-1904.
31. Kamble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5347-5349.
32. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10413-10416.
33. Xu, M.-H.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555-4557.
34. Lu, G.; Li, X.-S.; Zhou, Z.-Y.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2147-2152.
35. a) Yamakawa, Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133. b) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F. *European J.Org. Chem.* **2000**, 1785-1792. c) Vázquez, J.; Pericàs, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org.Chem.* **2000**, *65*, 7303-7309.
36. a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807. b) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381. c) Boyal, D. ; López, F. ; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4223-4236. d) Sasaki, H.; Boyal, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 964-971. e) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688. Boyal, E-S.; Anad, N. K.; Carreira, E. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017-3020. f) Diez, R. S.; Adger, B.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8341-8344. g) D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.
37. Yamaguchi, M.; Hayashi, A.; Minami, T.; *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 4091-4092.
38. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11245-11246.
39. Jiang, B.; Chen, Z.-L.; Xiong, W.-N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 1524-1525.
40. Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212.
41. Lu, G.; Li, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 172-173.

- 
42. Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2004**, *23*, 580-588.
43. Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143-4146. 24e,
44. Pinet, S.; Pandya, S. U.; Chavant, P. Y.; Ayling, A.; Vallee, Y. *Org.Lett.* **2002**, *4*, 1463-1466.
45. Moore, D.; Huang, W.S.; Xu, M.H.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8831. 24e, 44,
46. Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3197-3199.
47. Huang, W.-S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145-149. 46,
48. Mikami, K.; Matsukawa, S.; Volk, T.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2768.
49. a) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W.H; Chan, A.S.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636. b) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336-10348.
50. Lu, G.; Li, X.S.; Chen, G.; Chan, W.L.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2003**, *14*, 449-452.
51. S. Pritchett, D. H. Woodmansee, P. Gantzel, P. J. Walsh, *J. Am.Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423-6424.
52. Pritchett, S.; Woodmansee, D. H.; Davis, T. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *33*, 5941-5942.
53. a) Xu, Z.; Wang, R.; Xu, J.; Da, C.-S.; Yan, W.-J.; Chen, C. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5925-5927. b) Xu, Z.; Wang, R.; Xu, J.; Da, C.-S.; Yan, W.-J.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5747-5749.
54. Gao, G.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, *10*, 15417.
55. a) Braga, A.L.; Appelt, H.R.; Silveira, C.C.; Wessjohann, L.A.; Schneider, P.H. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10413. b) Camble, M. R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5347-5349. c) Liu, Q.-Z.; Xie, N.-S.; Luo, Z.-B.; Cui, X.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7921. d) Xu, Z.; Wang, R.; Xu, J.; Da, C.-S.; Yan, W.-J.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5747. f) Xu, Z.; Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1193-1995. g) Zhou, Y.-F.; Wang, R.; Xu, Z.-Q.; Yan, W.-J.; Liu, L.; Gao, Y.-F.; Da, C.-S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*,

589. h) Kamble, R.M.; Singh, V.K. i) Li, Z.-B.; Pu, F. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1065-1068. j) Li, M.; Zhu, X.-Z.; Yuan, K.; Cao, B.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 219.
56. a). Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 286-289; b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284.
57. Auge, J.; Lubin-Germain, N; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5255.
58. a) Tzalis, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, *38*, 1463. b) Miyamoto, H.; Yasaka, S.; Tanaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2001**, *74*, 185.
59. a) Vasileva, E.V.; Auvinen, E.M.; Favorskaya, I.A.; *Zh. Org. Khim.*, **1983**, *19*, 1411. b) Abele, E.; Abele, R.; Popelis, Y.; Mazheika, I. ; Lukevics, E.; *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1999**, *35*, 436.
60. Kurono, N.; Sugita, K.; Tokuda, M.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 847.
61. a) Thompson, A.; Corley, E.G. Huntington, M.F.; Grabowski, E.J.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8937. b) Thompson, A.; Corley, E.G.; Huntington, M.F.; Grabowski, E.J.J.; Remenar, J.F.; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2028. c) Pierce, M.E.; Parsons Jr., R.L.; Radesca, L.A.; Lo, Y.S.; Silverman, S.; Moore, J.R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J.M.D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S.J.; Davis, W.P.; Confalone, P.N.; Chen, C.-Y.; Tillyer, R.D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A.; Corley, E.G.; Grabowski, E.J.J.; Reamer, R.; Reider, P.J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8536. d) Xu, F.; Reamer, R.A.; Tillyer, R.; Cummins, J.M.; Grabowski, E.J.J.; Reider, P.J.; Collum, D.B.; Huffman, J.C. *J. Am. Soc. Chem.*, **2000**, *122*, 11212.
62. Jiang, B.; Chen, Z.-L.; Tang, X.-X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451-34536.
63. Cozzi, P. G. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001.
64. a) Cunningham, D.; McArdle, O.; Mitchell, M.; Ni Chonchubhair, N.; O’Gara, M.; Franceschi, F.; Floriani, C. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1639-1649. b) P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, *33*, 410-421.
65. a) Lu, G.; Li, X.S.; Jia, X.; Chan, W.L.; Chan, A.S.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057-5058; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5211-5212. b) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

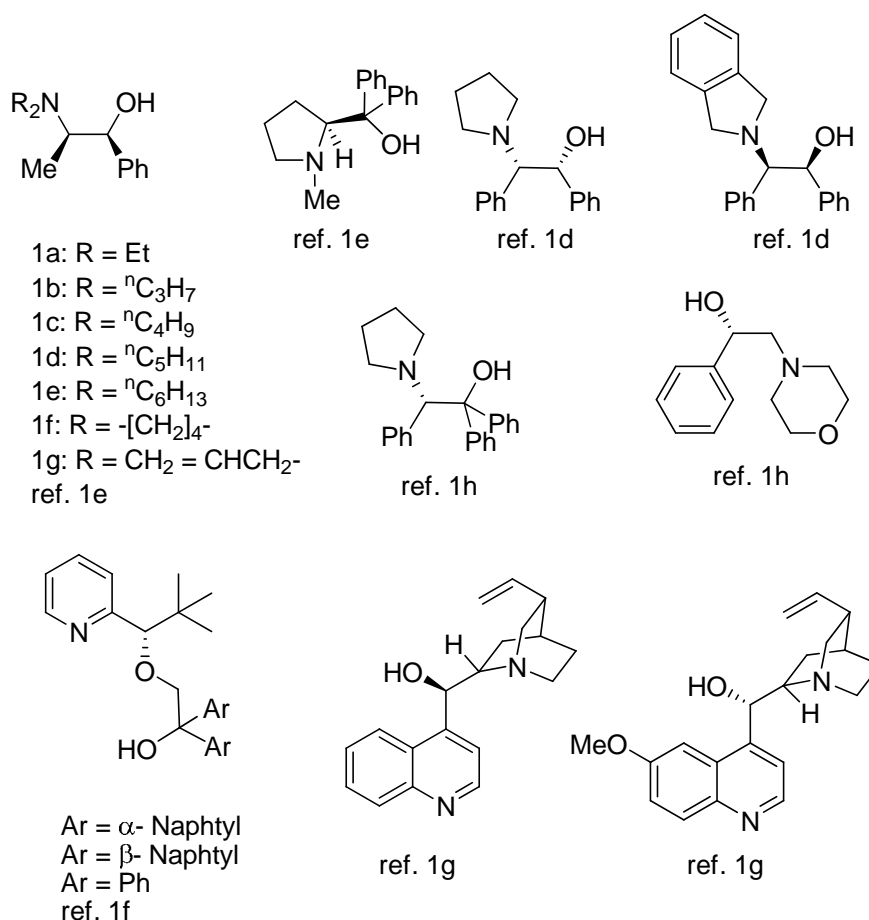
- 
66. D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651-5666.
67. a) Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *95*, 8339-8341.  
b) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717-6725. c) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1371-1380.  
d) Ramachandran, P. V.; Teodorovic, A. V.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379-2386. e) Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021-9025. f) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
68. a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417-10418. b) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
69. a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153-9156. Helal, C. J.; . b) Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214-3217.
70. Ishihara, K.; Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *26*, 983-986.
71. a) Bradshaw, C. W.; Hummel, W.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532-1536. b) Ansari, M. H.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8271-8274. c) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139. d) Jeromin, G. E.; Scheidt, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7021-7024. e) Mori, K.; Akao, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *43*, 4127-4130.
72. a) Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867. b) Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384. Midland, M. M.; McLoughlin, J. I.; Gabriel, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 159. c) Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021-9025.
73. a) Dhar, R. K. *Aldrichimica Acta* **1994**, *27*, 43. b) Ramachandran, P. V.; Teodorovic, A. V.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379.

74. a) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717. b) Bringmann, G.; Gassen, M.; Lardy, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10245.
75. a) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717. b) Amaguchanid, S.; Mosher, H. **1973**, *10*, 1870-1877. c) Sullivan, H. R.; Beck, R.; Pohland, A. . *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2381- 2385.
76. a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102. Matsumura, K.; b) Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
77. a) Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312; b) Cossy, J.; Bargiggia, F.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459. c) Xue, D.; Chen, Y.-C.; Cui, X.; Wang, Q.-W.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3584-3591. d) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Letters* , **2005**, *46*, 6915-6918.
78. a) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302; b) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020. c) Yu, J.; Spencer, J. B. *Chem. Commun.* **1998**, 1935–1936; d) Yu, J.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2237-2240. e) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Letters* , **2005**, *46*, 6915-6918.
79. a) Bradshaw, C. W.; Fu, H.; Shen, G.-J.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1526-1532. b) Bradshaw, C. W.; Werner H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1532-1536.

## 2. Síntesi de lligands quirals.

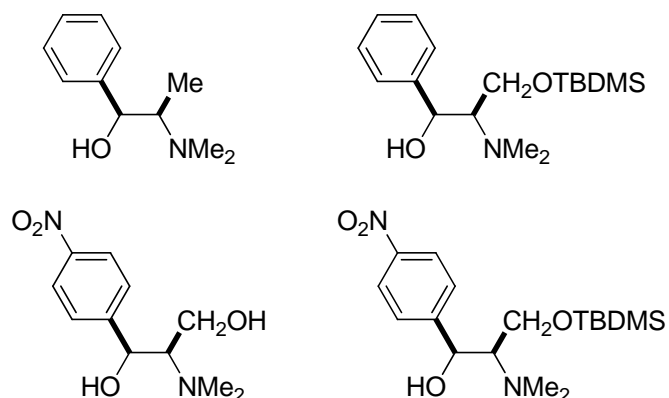
### 2.1. Introducció i antecedents.

La recerca bibliogràfica ens demostra que molts dels lligands que s'utilitzen com a catalitzadors en les addicions asimètriques d'acetilens terminals a aldehids són aminoalcohols o derivats d'aquests.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Lligands que catalitzen l'addició d'acetilens terminals a aldehids amb la utilització de dialquilzinc.

Els aminoalcohols, siguin sintètics o derivats de productes naturals, s'utilitzen per a realitzar la síntesi enantioselectiva d'alcohols propargílics<sup>2</sup> amb les diferents metodiques de síntesi per adició d'acetilurs a aldehids ja descrites anteriorment: utilitzant dialquilzinc (figura 1) o triflat de zinc amb trietilamina (figura 2).



**Figura 2. Lligands utilitzats en l'addició enantioselectiva d'alquins terminals sobre aldehids utilitzant triflat de zinc i trietilamina.<sup>11</sup>**

Per tant, en qualsevol cas en què es vulgui estudiar la síntesi enantioselectiva d'alcohols propargílics secundaris caldrà aprofundir en el coneixement de l'acció de diferents catalitzadors sobre els resultats de la reacció, tant a nivell d'enantioselectivitat com de conversió.

És important innovar amb nous lligands que es puguin aplicar en la síntesi d'alcohols propargílics, ja que cada lligand té unes propietats diferents i pot permetre el tractament de la reacció de forma molt diferent (condicions de temperatura, dissolvents, temps de reacció, sensibilitat a l'aire,...) i, per tant, s'obté una flexibilitat molt més elevada a l'hora de planificar una reacció a nivell experimental. Aquest fet té importància a nivell de laboratori, però és molt més important quan es parla de planificar una reacció a escala industrial, ja que la dificultat de realització del procés experimental i el cost de tot el material associat és molt més elevat. Per tant, en qualsevol cas és important conèixer quins són els millors lligands que ens permetin realitzar les reaccions sota condicions òptimes que conduixin a un màxim rendiment (tant a nivell crematístic com a nivell d'execució).

Ja que els aminoalcohols han estat àmpliament utilitzats en la síntesis d'alcohols propargílics, és interessant estudiar nous aminoalcohols que puguin catalitzar la versió enantioselectiva de la reacció i que permetin estudiar els efectes de modificacions estructurals del propi catalitzador sobre els resultats de la catàlisi.

Diversos mètodes de síntesi d'aminoalcohols modulars han estat estudiats en el nostre grup de recerca, la qual cosa permet partir de l'experiència en la síntesi d'aquests tipus de lligands i utilitzar-los, posteriorment, en l'addició enantioselectiva d'acetilens terminals a aldehids.<sup>3</sup>

La síntesi d'aquests aminoalcohols es realitzen, en tots els casos, a partir de l'obertura nucleòfila d'epòxids enantiomèricament purs amb amines.<sup>4</sup> La regioquímica en l'obertura dels epòxids es pot controlar depenent de l'estructura del substrat, dels reactius que s'addicionen i les condicions experimentals utilitzades.

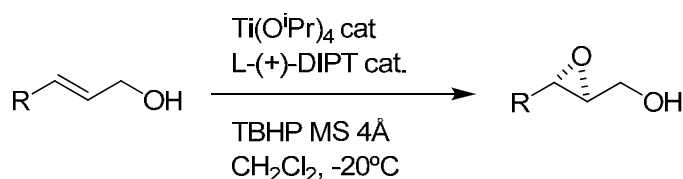
De la recerca bibliogràfica realitzada es pot extreure que hi ha gran quantitat d'aminoalcohols que regeixen els processos catalítics d'addicions d'acetilens terminals a aldehids, però tots ells presenten certs caràcters comuns depenent de la reacció que catalitzen.<sup>1</sup> L'estereoquímica dels grups amino i alcohol d'aquestes molècules probablement afecta a la coordinació dels lligands amb el metall i, per tant, al procés catalític. És important, llavors, fixar-se en les característiques comuns dels catalitzadors d'un procés químic per tal de dissenyar nous lligands efectius en la catàlisi de les reaccions que s'estudien.

En l'addició enantioselectiva d'alquins terminals a aldehids els resultats obtinguts fins ara mostren que diferents aminoalcohols amb característiques estructurals molt diverses regeixen la catàlisi de reaccions molt semblats.<sup>1e-1h</sup> D'altra part, és interessant observar la sensibilitat de les reaccions a petits canvis en les condicions experimentals i en l'estructura dels lligands, que permet regular l'activitat i enantioselectivitat d'aquestes reaccions amb les subtils variacions realitzades en els lligands.

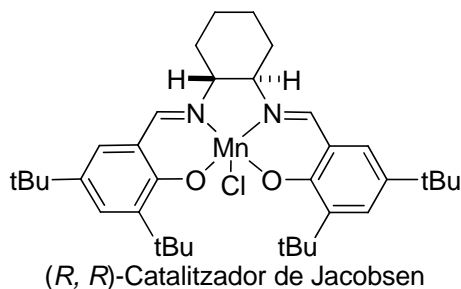
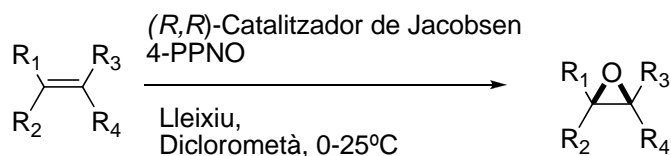
Els mètodes desenvolupats per a realitzar la síntesi d'aminoalcohols quirals en el grup de recerca parteixen tots de la síntesi d'un epòxid enantiomèricament pur. Els epòxids són el punt de partida per a preparar els diferents lligands, podent-se sintetitzar bé aminoalcohols,<sup>3</sup> bé aminotols,<sup>5</sup> bis(oxazolines)<sup>6</sup> o fosfinooxazolines.<sup>7</sup> En qualsevol cas els elements de modularitat que es poden introduir són molt diversos i permeten estudiar una gran varietat de lligands partint d'una mateixa estructura inicial.



La síntesi dels lligands parteix de dos tipus generals d'epòxids, bàsicament: Epòxids enantiopurs provinents de l'epoxidació de Sharpless d'alcohols al·lílics, que empra tetraisopropòxid de titani com a catalitzador i un ester tartàric com a lligand quiral<sup>4a-d, 8</sup> (esquema 1), i epòxids provinents de l'epoxidació de Jacobsen de triariletilens, on el catalitzador asimètric és un complex de salen-Mn(III) (esquema 2).<sup>4c-d, 9</sup> En l'epoxidació de Sharpless s'empra hidroperòxid de *tert*-butil com a oxidant, mentre que l'epoxidació de Jacobsen empra lleixiu (hipoclorit de sodi aquós). Amb ambdues metodologies es pot predir amb certesa total la configuració absoluta de l'epòxid resultant.



**Esquema 1. Epoxidació asimètrica de Sharpless.**



**Esquema 2. Epoxidació asimètrica de Jacobsen.**

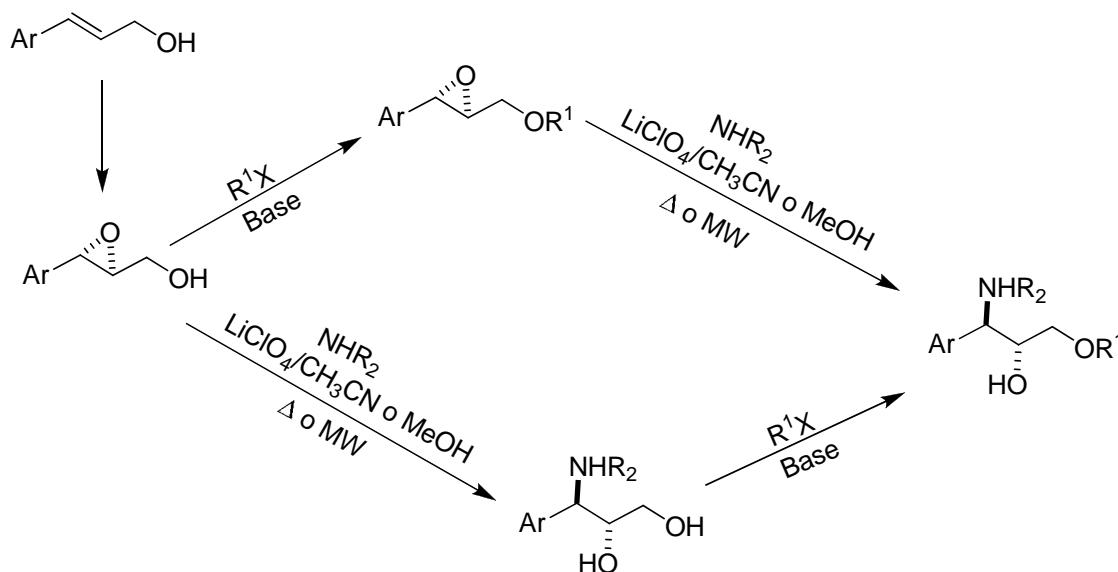
La clau en l'obtenció de diversos lligands enantiopurs, que poden ser utilitzats com a catalitzadors per a diferents reaccions enantioselectives, rau en la regioselectivitat i l'estereoselectivitat que posseeixen cadascuna de les reaccions que formen part de la ruta sintètica seguida per a obtenir els lligands.

En el cas de partir d'epòxids de Sharpless, les rutes sintètiques poden ser diferents depenent del lligand que es vulgui preparar. En l'esquema 3 es pot veure com es sintetitza un mateix lligand seguint rutes diferents. En primer lloc es

prepara l'epòxid enantiomèricament pur a partir de l'epoxidació enantioselectiva de Sharpless. El producte obtingut conté un alcohol lliure que pot ser protegit amb diferents grups protectors de diferents volums<sup>7</sup> (metil, benzil, benzhidril, tritil, sulfonat,...). El mètode general per a preparar l'èter ve descrit en l'esquema però les condicions experimentals poden variar depenent del grup amb què es protegeix l'alcohol i es descriuran més concretament posteriorment. Quan l'epoxi-èter obtingut reacciona amb una amina secundària o primària sota les condicions de Crotti<sup>11</sup> (en presència de perclorat de liti com a àcid de Lewis en acetonitril o metanol a reflux), s'obté un aminoalcohol amb una regioselectivitat concreta, en la qual l'amina ha atacat preferentment la posició benzílica. La reacció d'obertura de l'epòxid amb una amina es pot realitzar, amb la majoria dels reactius, tant en condicions tèrmiques com sota els efectes de microones, permetent així l'obtenció de l'aminoalcohol amb diferents condicions experimentals, segons convingui. Si l'obertura de l'epòxid es fa amb amoníac, i no amb amines substituïdes, les condicions triades per a fer la reacció es limiten a la utilització de microones, amb el qual es generen aquests aminoalcohols de forma eficient.<sup>12</sup>

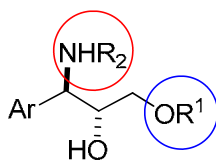
S'aconsegueix, així, controlar la regioquímica i l'estereoquímica dels 1,2-aminoalcohols preparats. Alguns d'aquets lligands han proveït molts bons resultats en certes reaccions catalítiques assajades, tals com addicions asimètriques de  $\text{ZnEt}_2$  a aldehids,<sup>3a</sup> substitucions al·líliques amb complexos BOX-Pd<sup>6</sup> i PHOX-Pd,<sup>7</sup> reaccions de transferència d'hidrogen catalitzades per ruteni<sup>3c</sup> o addicions asimètriques de cianur a aldehids.<sup>13</sup> Queden, de totes formes, moltes reaccions en les quals es poden utilitzar aquests aminoalcohols modulars com a catalitzadors, modificant els diferents substituents per tal de trobar-ne els òptims en cada aplicació.

En aquest treball aquests aminoalcohols s'utilitzaran com a lligands per a catalitzar les addicions asimètriques d'acetilens terminals a aldehids per tal d'obtenir alcohols propargílics enantiomèricament purs, seguint els mètodes descrits en l'apartat 3.



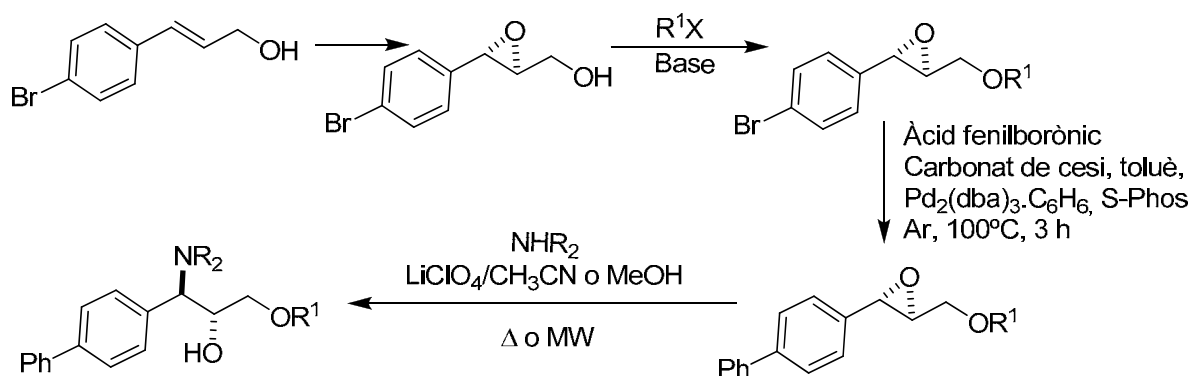
**Esquema 3. Síntesi d'aminoalcohols seguint rutes sintètiques diferents.**

A més a més de la modularitat dels lligands en el grup protector de l'alcohol primari i en l'amina (figura 3), també cal tenir en compte la part aromàtica com a punt de variabilitat.



**Figura 3. Aminoalcohols amb grups modulars introduïts en l'amina i en l'èter.**

Per a modular la zona aromàtica es pot partir d'alcohols al·lílics amb diversos substituents (naftil, mesitil, etc)<sup>3a</sup> Alternativament, més recentment el nostre grup de recerca ha desenvolupat la possibilitat d'introduir grups aromàtics substituïts amb brom a diferents posicions. L'epoxidació de Sharpless d'aquets compostos té lloc amb elevats rendiments i ee's. En els casos en què interessa derivatitzar els grups bromo de la zona aromàtica, es pot realitzar una reacció d'acoblament de Suzuki sobre els epoxièters que permet obtenir altres derivats aromàtics sense pèrdua d'estereoselectivitat (esquema 4).<sup>12d</sup>



**Esquema 4.** Síntesi d'aminoalcohols amb modularitat en els grup aromàtic, en l'amina i en l'èter.

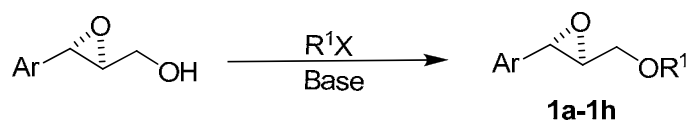
## 2.2. Síntesi de 3-amino-2-alcohols derivats d'epòxids de Sharpless.

Per a realitzar la síntesi d'aquests aminoalcohols es va decidir preparar-los a partir d'epòxid de Sharpless enantiopur (fenilglicidol o *p*-bromofenilglicidol) que existia en el laboratori, resultat d'experiments anteriors. Es va realitzar primer la protecció de l'alcohol lliure de l'epoxialcohol de Sharpless i després l'obertura de l'epòxid (vegeu esquema 3), de forma que l'epòxi-èter intermediari es podia purificar més fàcilment.

La protecció de l'alcohol es realitza amb diferents grups de volums molt diversos,<sup>10</sup> de forma que els lligands preparats finalment puguin tenir impediments estèrics molt diferents. Les diferents proteccions que es realitzen en el treball es resumeixen en la taula 1.

En la taula 1 es pot observar que la majoria de les proteccions transcorren amb bons rendiments. Fins i tot en alguns casos s'observen rendiments excel·lents (entrades 1 i 3). Alguns d'aquests productes (**1a-1d**) es van utilitzar per a la formació dels aminoalcohols per obertura nucleòfila amb amines secundàries.

## Capítol 2- Síntesi de lligands quirals



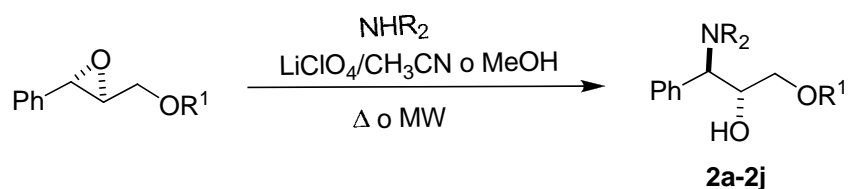
Entrada	Condicions de reacció	Producte	Rendiment(%)
1	1.1 eq. [pyr-CPh <sub>3</sub> ]BF <sub>4</sub> ACN, 24 h, t. a., Ar.	 <b>1a</b>	<b>94</b>
2	1.1 eq. NaH, DMF -20 °C, 20' 1.3 eq. Ph <sub>2</sub> CHBr, -20 °C, 5'- t. a., 3 h	 <b>1b</b>	<b>73</b>
3	1.1 eq. NaH, DMF -20 °C, 20' 1.3eq. BnBr, -20 °C, 5'- t. a. , 3 h	 <b>1c</b>	<b>Quantitatiu</b>
4	1.1 eq. NaH, DMF -20 °C, 20' 1.3 eq. MeI, -20 °C, 5'- t. a., 3 h	 <b>1d</b>	<b>78</b>
5	1.1 eq. NaH, DMF -20 °C, 20' 1.3 eq. MeI, -20 °C, 5'- t. a., 3 h	 <b>1e</b>	<b>44</b>
6	3 eq. Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0.04eq. DMAP, 1,1 eq. TrCl, 2 h a t. a. -3 h a reflux	 <b>1f</b>	<b>63</b>
7	1.7 eq. Et <sub>3</sub> N 0.1 eq. N,N-DMAP 1.1 eq. TsCl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20 °C, 20 h	 <b>1g</b>	<b>64</b>
8	1.1 eq. TBDCl 2.2 eq. imidazole DMF, t. a., 14 h	 <b>1h</b>	<b>63</b>

Taula 1. protecció de l'alcohol amb diferents grups, introduint el primer grup modular.

Altres (**1e-1f**) s'utilitzaren com a reactius en la reacció de cross-coupling de Suzuki (esquema 5) que permeté la preparació de nous epòxids. Per últim, alguns dels epòxids (**1g-1h**) s'utilitzaren com a substrats en reaccions d'obertura amb aminoesters per a la formació de nous productes amino esters. Degut a l'interès

que aquests nous productes que contenen aminoesters poden generar, aquest tipus de molècules s'estudien més profundament en el tercer capítol d'aquesta tesi.

Per a preparar els aminoalcohols es realitzà l'obertura de l'epòxid amb amines secundàries alifàtiques de diferents impediments estèrics. Es pot observar com les obertures dels epòxids amb les amines, tant cícliques com lineals, funcionen amb rendiments de bons a molt bons. Aquest fet permet obtenir una diversitat elevada d'aminoalcohols que es diferencien entre ells tant en l'estructura del grup èter com en l'estructura del grup amino, que tenen impediments estèrics molt diferents (taula 2).



Entrada	R <sup>I</sup>	NR <sub>2</sub>	Rendiment(%)	Nº
1	CPh <sub>3</sub>	Dimetilamino	58	2a
2	CPh <sub>3</sub>	Piperazino	Quantitatiu	2b
3	CPh <sub>3</sub>	Piperidino	88	2c
4	CPh <sub>3</sub>	Hexametilenimino	70	2d
5	CPh <sub>3</sub>	2,6-dimetilpiperidino	Quantitatiu	2e
6	CH <sub>3</sub>	Dimetilamino	81	2f
7	CH <sub>3</sub>	Piperazino	87	2g
8	CH <sub>3</sub>	Piperidino	88	2h
9	CH <sub>3</sub>	Hexametilenimino	97	2i
10	Bn	Dimetilamino	69	2j
11	Bn	2,6-dimetilpiperidino	66	2k
12	CPh <sub>3</sub>	Dietilamino	96	2l

Taula 2. Aminoalcohols derivats de l'obertura directa de l'epòxid amb amines secundàries.

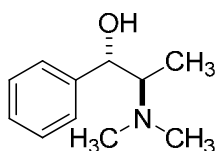
L'estereoquímica dels productes és totalment coneguda i ve determinada per l'estereoquímica de l'epòxid provinent de l'epoxidació enantioselectiva de Sharpless. La regioquímica, en canvi, ve determinada per la preferència d'atac de les amines en la posició benzílica realitzant una obertura nucleòfila tipus S<sub>N</sub>2 que inverteix la configuració del carboni on s'addiciona l'amina. D'aquesta manera

tant la regioquímica con l'estereoquímica de la reacció són totalment conegudes en qualsevol pas de la ruta sintètica.

### 2.3. Síntesi de 2-amino-3-alcohols derivats d'epòxids de Sharpless.

La ruta sintètica descrita en l'apartat anterior dona lloc a aminoalcohols modulars en els quals es poden variar de forma molt fàcil diversos grups de la molècula però que mantenen una regioquímica i estereoquímica determinades. L'estereoquímica de la reacció es pot modificar a l'hora de realitzar l'epoxidació asimètrica de Sharpless, que permet generar un epòxid enantioselectivament o el seu enantiòmer depenent del lligand quiral que s'utilitza en la reacció. Per a canviar la regioquímica dels grups amina i alcohol caldrà, però, realitzar una ruta sintètica alternativa o complementària que permeti aquesta inversió de regioselectivitat.<sup>3a, 5</sup>

El fet de poder variar la regioquímica en els lligands pot resultar molt interessant per a la síntesi d'alcohols propargílics ja que un dels lligands que ha donat més bons resultats en l'addició d'acetilens terminals a aldehids alifàtics és la N-metilefedrina (figura 4).<sup>14</sup>



**Figura 4. Estructura de la N-metilefedrina, utilitzada com a lligand en reaccions catalítiques d'addició d'acetilens a aldehids.**

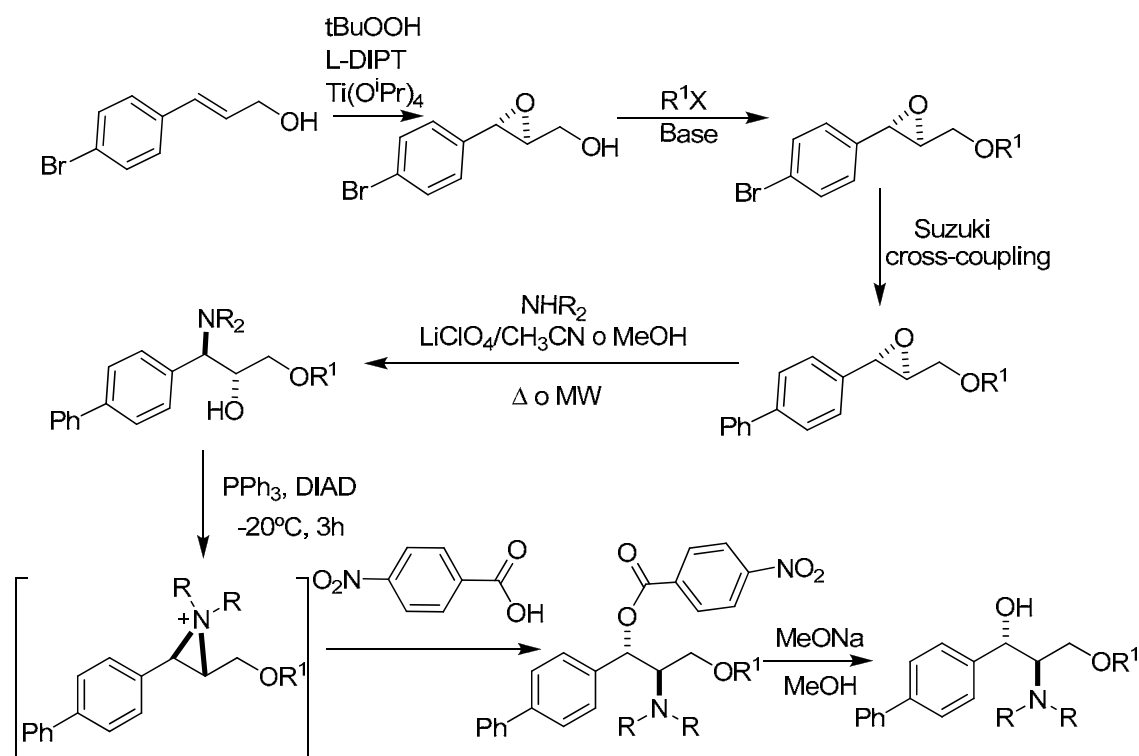
En observar l'estructura de la (+)-N-metilefedrina es pot observar que la regioquímica està invertida respecte la dels aminoalcohols sintetitzats anteriorment, ja que en aquest cas és l'alcohol el que es troba en posició benzílica i no l'amina. Per tal de poder aconseguir lligands modulars amb aquesta regioquímica que ens permetin realitzar un estudi dels efectes de diferents substituents en els lligands aminoalcohol sobre els resultats obtinguts en el procés catalític d'addició d'acetilens terminals sobre aldehids.

## Capítol 2- Síntesi de lligands quirals

Per a preparar lligands anàlegs a la (+)-*N*-metilefedrina però amb la modularitat suficient per a canviar certs grups funcionals de la molècula es dissenyà una ruta de síntesi com la que es presenta en l'esquema 5.

A partir de l'epòxid, i igual que s'havia fet en la descripció anterior, es poden preparar una gran diversitat d'aminoalcohols realitzant una primera protecció de l'alcohol amb diferents grups i després l'obertura de l'epòxid amb diferents amines o realitzant, primer, l'obertura de l'epòxid amb diferents amines i, després, protegint selectivament l'alcohol terminal.

Els aminoalcohols en presència de trifenilfosfina i diisopropilazadicarboxilat (condicions de Mitsunobu), a baixa temperatura, formen cations aziridini, que són intermedis que s'utilitzaran per a modificar l'estructura dels aminoalcohols.



**Esquema 5. Ruta sintètica per a preparar aminoalcohols modulars anàlegs a la *N*-metilefedrina.**

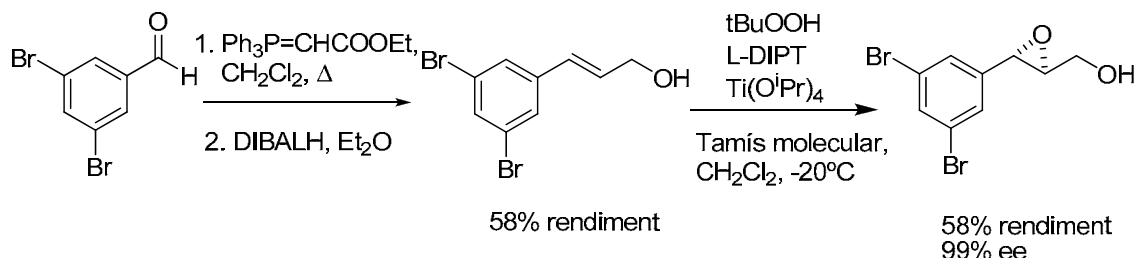
Els cations aziridina són susceptibles d'obrir-se en presència d'un agent nucleòfil que ataqüi el cicle mitjançant una substitució nucleòfila S<sub>N</sub>2 a la posició benzílica. En l'esquema 5 es pot observar que es realitza l'obertura de l'aziridini amb àcid p-nitrobenzoic, de forma que s'obtindrà un aminoèster intermediari. Aquest



pas és el més important, ja que és l'obertura de l'aziridini la que provoca la inversió en la regioquímica, ja que l'ester obre el cicle per la posició benzílica, deixant, d'aquesta manera, l'amina en la posició adjacent a la benzílica (C-2). L'obertura de l'aziridini genera, també, un canvi en l'estereoquímica dels centres quirals on rauen l'amina i l'alcohol degut a la inversió de configuració que va associada a les substitucions nucleòfiles bimoleculares ( $S_N2$ ).

L'ester introduït en la molècula s'hidrolitza fàcilment amb metòxid sòdic en presència de metanol, de forma que es genera l'aminoalcohol amb inversió regioquímica i estereoquímica, respecte a l'aminoalcohol de partida.

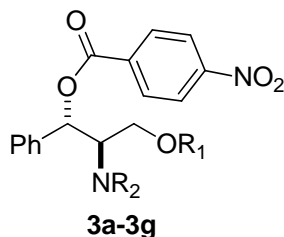
En el cas de sintetitzar lligands amb el grup aromàtic disubstituit es segueix la ruta sintètica de l'esquema 6 per a preparar l'epòxid de forma enantioselectiva. En l'esquema es mostra com es parteix d'un 3,5-dibromobenzaldehyd per tal de formar l'alquè realitzant una olefinació i posterior reducció amb DIBALH. Aquest substrat serà el que s'utilitzarà en la posterior epoxidació enantioselectiva i formació dels lligands aminoalcohols seguint una ruta sintètica anàloga a la de l'esquema 5.



**Esquema 6. Formació del substrat amb el grup fenílic disubstituit necessari per tal de realitzar l'epoxidació enantioselectiva que s'utilitzarà per a preparar els lligands.**<sup>12d</sup>

La formació d'aquests aminoalcohols suposa l'obtenció d'una nova sèrie de lligands anàlegs a la N-metilefedrina però que presenten un avantatge important respecte aquesta, la gran modularitat que té la seva estructura. La gran modularitat és inherent a la ruta sintètica, la qual permet modificar diferents grups funcionals de la molècula de manera que es pot obtenir una varietat molt gran de lligands a partir d'un esquelet comú. Els diferents aminoalcohols permetran estudiar l'efecte en catàlisi dels diferents substituents i l'anàlisi dels resultats generarà una posterior re-optimització dels lligands. Es sintetitzaren, llavors, una varietat d'aminoesters

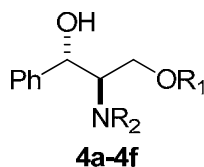
emprant el mètode de Mitsunobu, que es descriuen a continuació en la taula 3, amb rendiments de moderats a molt bons.



Entrada	R <sup>1</sup>	NR <sub>2</sub>	Rendiment(%)	Nº
1	CH <sub>3</sub>	Dimetilamino	69	3a
2	Bn	Dimetilamino	Quantitatiu	3b
3	Bz	Dimetilamino	71	3c
4	CPh <sub>3</sub>	Dimetilamino	55	3d
5	CH <sub>3</sub>	Piperidino	57	3e
6	CPh <sub>3</sub>	Piperidino	61	3f
7	CPh <sub>3</sub>	Dietilamino	69	3g

Taula 3. Aminoesters modulars en els grups amina i èter.

La hidròlisi de l'èster es dugué a terme de forma fàcil en presència de metòxid sòdic i genera l'alcohol corresponent amb rendiments bons, en la majoria dels casos (taula 4).

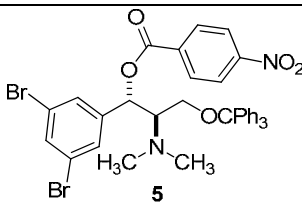
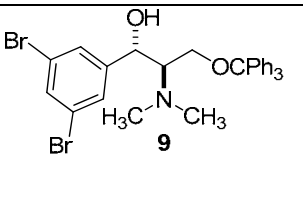
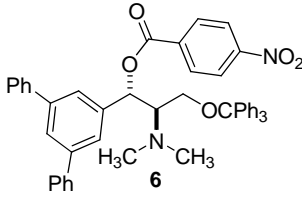
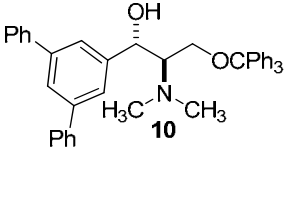
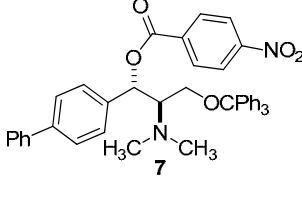
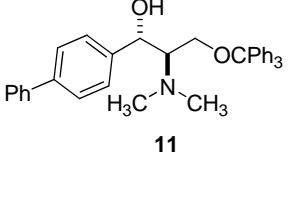
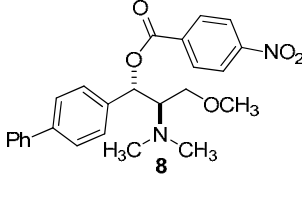
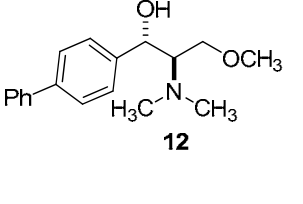


Entrada	R <sup>1</sup>	NR <sub>2</sub>	Rendiment(%)	Nº
1	CH <sub>3</sub>	Dimetilamino	82	4a
2	Bn	Dimetilamino	52	4b
3	Bz	Dimetilamino	62	4c
4	CPh <sub>3</sub>	Dimetilamino	98	4d
5	CH <sub>3</sub>	Piperidino	84	4e
6	CPh <sub>3</sub>	Piperidino	Quantitatiu	4f
7	CPh <sub>3</sub>	Dietilamino	68	4g

Taula 4. Aminoalcohols modulars en els grups amina i èter, anàlegs a la N-metilefedrina.

També es sintetitzaren altres productes amb la mateixa estructura però amb el grup aromàtic modificat, tant d'aminoesters com d'aminoalcohols. En la taula 5 següent se'n descriuen uns casos. Es pot observar com els rendiments van ser generalment molt bons, excepte en el cas de l'entrada 4, on tant la inversió de Mitsunobu com la hidròlisi transcorregueren amb rendiments moderats.

*Capítol 2- Síntesi de lligands quirals*

E	Producte	Rendiment(%)	E	Producte	Rendiment(%)
1		90	5		86
2		84	6		Quantitatiu
3		95	7		93
4		59	8		36

**Taula 5. Aminoesters i aminoalcohols modulars en els grups aromàtics, amina i èter.**

En cap cas els aminoesters no es van purificar amb columna cromatogràfica sinó que es separaren de la resta d'impureses a través d'uns rentats amb medi lleugerament àcid (HCl, 0.05%) i després amb una solució saturada de bicarbonat. Aquests rentats permeteren obtenir els aminoesters prou nets, en la majoria dels casos. Els aminoalcohols sí que s'obtingueren després d'una purificació amb cromatografia flash, obtenint així els productes purs.

En resum, seguint aquesta metòdica de síntesi s'han preparat de forma eficient aminoalcohols amb una estereoquímica determinada, que està controlada i és coneguda en tot moment, i amb una diversitat de substituents prou gran.

Aquests lligands s'utilitzaran posteriorment com a catalitzadors en reaccions d'addició d'acetilens terminals a aldehids, que són les reaccions en les

quals es coneix que aminoalcohols similars funcionen perfectament. A més, es podrà aprofundir realitzant un estudi sistemàtic sobre l'efecte dels diferents substituents sobre la reacció de catàlisi.

#### 2.4. Síntesi de 2,2-diaril-2-amino-1-alcohols derivats d'epòxids de Jacobsen o Shi.

Hi ha una gran quantitat de 1,2-aminoalcohols útils com a lligands en catàlisi i que es poden preparar a partir de síntesi asimètrica.<sup>3, 15</sup> Durant el desenvolupament d'aquest treball s'han preparat altres aminoalcohols que parteixen d'una estructura diferent de la descrita fins al moment. En el nostre grup de treball s'han desenvolupat famílies de  $\beta$ -aminoalcohols modulars i quirals, i s'han utilitzat amb èxit en diferents reaccions.<sup>3,5-7,16</sup> Els lligands basats en l'òxid de trifeniletilè, com el 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (figura 5), són catalitzadors molt actius en les addicions asimètriques de dialquilzinc o diarilzinc a aldehids.<sup>2</sup> S'ha demostrat que l'elevat impediment estèric que generen els substituents d'aquesta molècula (figura 5) genera una elevada activitat en les reaccions de catàlisi.

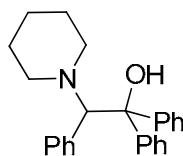
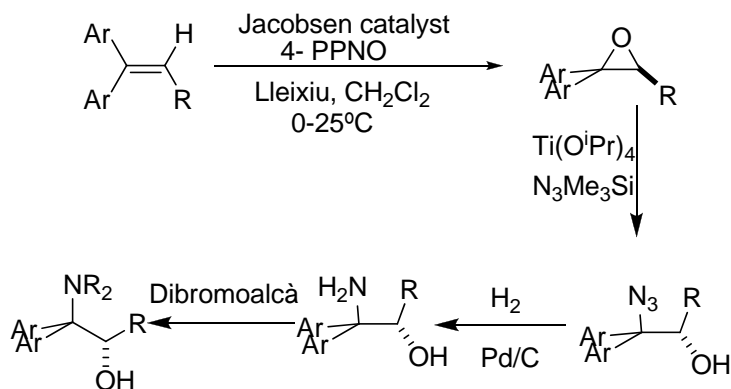


Figura 5. Estructura del 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol .

Una altra estructura similar desenvolupada en el grup, molt impedida, és la fluorenona. Els lligands derivats d'aquesta s'han utilitzat com a lligands per a catàlisi en reaccions d'etilació d'aldehids i imines<sup>16</sup> obtenint, així, alcohols amb molt bones enantioselectivitats.<sup>4f</sup> En aquestes addicions, a més, es poden observar efectes no linials.<sup>4f,17</sup>

La síntesi d'aminoalcohols incorporant les estructures tipus fluorenil i difenilmetil segueix un esquema comú a partir de l'epoxidació asimètrica de Jacobsen d'alquens trisubstituïts, tal i com es descriu a l'esquema 7.

## Capítol 2- Síntesi de lligands quirals



**Esquema 7. Síntesi d'aminoalcohols a partir d'alquens trisubstituïts.**

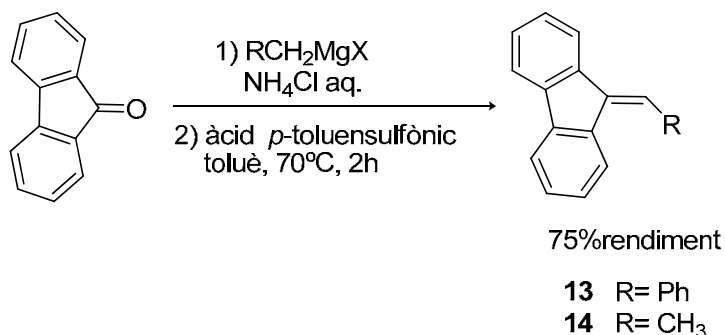
A partir de l'alquè es realitza l'epoxidació de Jacobsen, que produirà el corresponent epòxid en una configuració absoluta determinada que dependrà del catalitzador utilitzat en la reacció. L'epòxid reacciona en presència d'azidotrimetilsilà i titani(IV) com a àcid de Lewis i es genera l'azidoalcohol corresponent, en el qual el grup azido es troba regioselectivament en la posició més impedida. Això és degut al caràcter carbocatiònic de l'intermedi d'obertura de l'epòxid, que estabilitza la càrrega positiva que es desenvolupa fonamentalment a la posició doblement benzílica de l'epòxid, que és la que rep l'atac nucleòfil.

El grup azido és susceptible de reduir-se, la qual cosa es comprova en sotmetre el producte a hidrogenació catalítica en presència de pal·ladi sobre carboni. S'obté l'aminoalcohol corresponent, amb el grup azido totalment transformat en amina.

Mentre que l'amina obtinguda és una amina primària, la majoria de les vegades interessa treballar amb aminoalcohols que posseeixin amines secundàries o terciàries i que siguin susceptibles de modificar les propietats del lligand en catàlisi. En l'esquema 7 es pot veure com l'amina primària pot convertir-se en terciària simplement per alquilació amb un halur d'alquil. Es poden obtenir amines cícliques en presència del 1,ω-dibromoalcà corresponent. Aquesta reacció permet obtenir aminoalcohols en què l'amina terciària pot estar substituïda amb diferents grups i pot generar, per tant, lligands altament modulars.

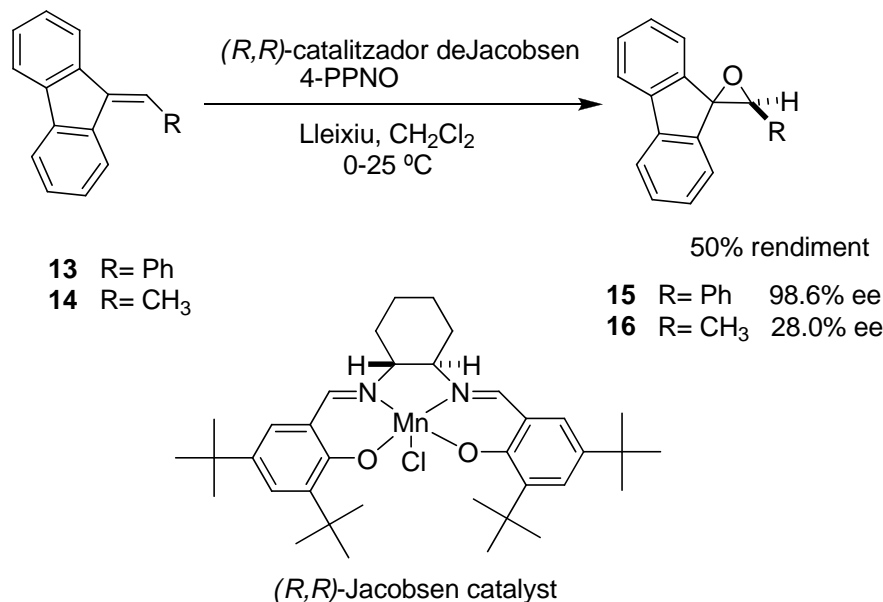
La síntesi dels lligands derivats de la fluorenona es desenvolupà seguint la ruta sintètica ja explicada. S'inicià la seva preparació a partir de la fluorenona, (esquema 8) sobre la qual es realitzà l'addició d'un magnesià, reacció de Grignard,

que genera un alcohol. Aquest alcohol es va deshidratar en el segon pas, en presència d'àcid *p*-toluensulfònic i escalfant la reacció durant dos hores, per tal de generar l'alquè.



**Esquema 8. Síntesi d'alquens a partir de la fluorenona.**

L'alquè es preparà amb dos subtituents de volum diferent: un grup aromàtic, un fenil, i un grup alifàtic, un metil. Malgrat les diferents característiques (tant estèriques com electròniques) dels dos grups, l'alquè s'obtingué en els dos casos amb un 75% de rendiment. Aquestes olefines s'utilitzaren com a substrat per a realitzar l'epoxidació asimètrica de Jacobsen que genera un epòxid enantiomèricament pur (esquema 9).

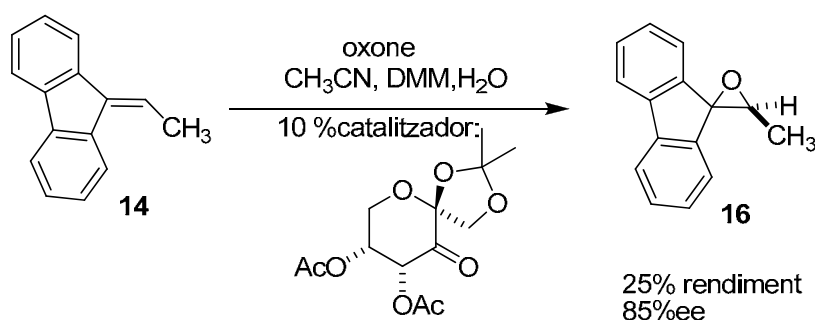


**Esquema 9. Epoxidació enantioselectiva de Jacobsen dels subtrats derivats de la fluorenona.**

En la síntesi s'utilitzà el catalitzador de Jacobsen amb configuració absoluta (*R,R*) que genera l'epòxid de configuració absoluta *S*. Es realitzà la reacció amb els dos substrats obtinguts prèviament, **13** i **14**. L'epoxidació funcionà en els dos

casos amb un 50% de rendiment, generant-se així els epòxid desitjats. En el cas de l'epòxid amb el grup fenil, 15, l'enantioselectivitat obtinguda va ser del 98,6% ee. En el cas de l'epòxid amb el grup metil, 16, l'enantioselectivitat generada va ser tan sols del 28%. Malgrat que es van fer diversos intents de recristal·lització del producte en presència d'hexà o amb mescles d'hexà:acetat d'etil i/o hexà:metanol, no es van poder millorar els resultats d'enantioselectivitat obtinguts per a aquest producte.

Davant aquest resultat es planteja l'alternativa de buscar noves condicions per a preparar l'epòxid del (S)-3'-metilspiro[fluoren-9,2'-oxirà] 16 amb elevada enantioselectivitat. Una alternativa a l'epoxidació de Jacobsen per a alquens impeditos, és l'epoxidació de Shi (esquema 10), la qual utilitza una cetona derivada de la fructosa coma a catalitzador. Aquesta epoxidació s'ha presentat com un mètode útil en els casos d'epoxidacions per a alquens trans-disubstituïts o per a alquens trisubstituïts.

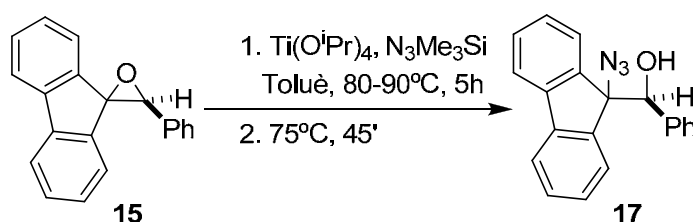


**Esquema 10. Epoxidació enantioselectiva de Shi d'alquens trisubstituïts.**

L'epoxidació de Shi es realitza utilitzant dioxirans com a agents oxidants. Aquests dioxirans es formen en posar en contacte una cetona, que acostuma a ser el catalitzador de la reacció ( en aquest cas amb un 10% de catalitzador), amb oxone. L'alquè 14, llavors, s'epoxidà en un medi de reacció bifàsic (format per una mescla d'acetonitril, dimetoximetà i aigua) amb el catalitzador de Shi generant-se l'epòxid amb un rendiment baix, del 25%, però amb una enantioselectivitat molt més elevada que la obtinguda anteriorment, d'un 85%. De totes formes, aquest mètode de síntesi tampoc no és prou enantioselectiu com per a produir un epòxid

amb un excés enantiomèric suficientment elevat per a generar el lligand quiral enantiomèricament pur. Es va decidir, per tant, seguir la síntesi de l'aminoalcohol només amb el substrat que conté el grup fenil.

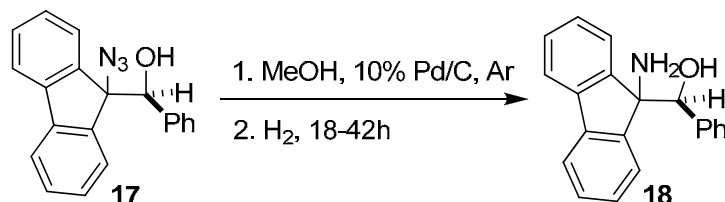
L'epòxid 15 es feu reaccionar amb una azidotrimetilsilà en presència de tetraisopropòxid de titani per a preparar el corresponent azidoalcohol intermedi, segons s'indica en l'esquema 11.



**Esquema 11. Síntesi de l'intermedi azido-alcohol, a partir de l'obertura de l'epòxid amb azidotrimetilsilà.**

Per a poder realitzar l'obertura del grup epòxid amb l'azida cal preparar inicialment una mescla de tetraisopropòxid de titani amb trimetilsilil azida en toluè i deixar-ho reaccionar a 80-90°C durant dues hores, per tal d'obtenir el complex actiu per a realitzar l'atac sobre l'epòxid. Posteriorment s'addicionà l'epòxid sobre la mescla, ja refredada fins 75°C i es deixà reaccionar durant 45 minuts. L'azidoalcohol 17 s'aïllà amb un 61% de rendiment.

Tot seguit es procedí a la reducció de l'azida a amina amb hidrogen en presència d'un catalitzado de pal.ladi, tal com s'indica en la reacció de l'esquema següent:



**Esquema 12. Síntesi de l'aminoalcohol, a partir de la reducció del grup azida.**

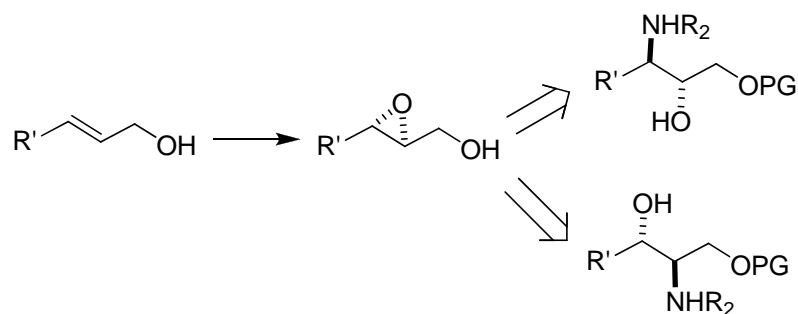
L'aminoalcohol 18 s'obtingué amb un 62% de rendiment. Aquest aminoalcohol, però, pot ser modificat ja que l'amina pot substituir-se i crear, així,



una varietat més gran d'aminoalcohols. Aquesta derivatització no es realitzà en el present treball i, per tant, no es descriu amb tant detall.

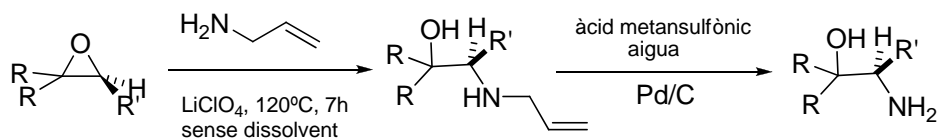
## 2.5 Síntesi de 2,2-diaril-1-amino-2-alcohols derivats d'epòxids de Jacobsen.

De la mateixa manera que els aminoalcohols que procedeixen de l'esquelet obtingut per epoxidació de Sharpless<sup>8</sup> poden generar dos tipus d'aminoalcohols (esquema 13, i apartats 2.2 i 2.3), regioisòmers entre sí segons la ruta sintètica seguida, els aminoalcohols que procedeixen de l'esquelet obtingut per epoxidació de Jacobsen<sup>9</sup> (derivats dels alquens trisubstituïts) també es poden obtenir en forma de dos regioisòmers diferents.



**Esquema 13.** Aminoalcohols regioisomèrics que es poden obtenir a partir d'epòxids enantiopurs.

Aquest camí de síntesi alternatiu a l'explicat en l'apartat anterior es plasma en l'esquema 14 i indica la forma d'obtenir nous lligands en forma de regioisòmers dels sintetitzats prèviament.



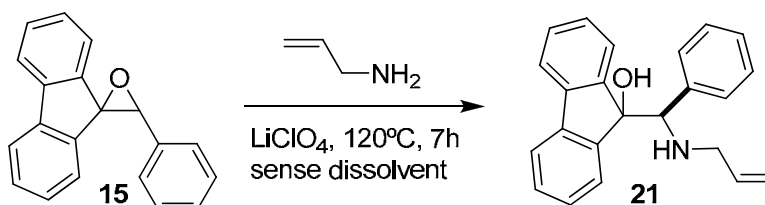
**Esquema 14.** Síntesi d'aminoalcohols amb una regioselectivitat i estereoquímica concretes, provinents d'epòxids trisubstituïts enantiomèricament purs.

Quan l'epòxid obtingut per epoxidació enantioselectiva de Jacobsen reacciona amb al·lilamina,<sup>18</sup> aquesta ataca la posició menys impedida de l'epòxid perquè l'impediment estèric provoca que el carboni més substituït sigui menys

favorable a una substitució nucleòfila. S'obté, així, un aminoalcohol que conté una amina secundària amb una regioquímica concreta, que està determinada per la preferència d'addició de l'amina. Aquest es pot modificar per tal d'obtenir l'amina primària, ja que l'al·lilamina reacciona en presència d'àcid metansulfònic amb pal·ladi sobre carboni per a generar l'amina lliure.

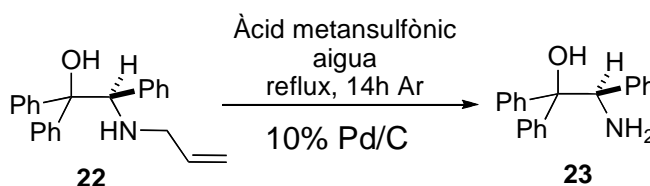
En el projecte que es descriu a continuació es varen sintetitzar aminoalcohols provinents de l'epoxidació de Jacobsen,<sup>9</sup> iniciant la síntesi a partir d'un producte comercial i barat, com és la fluorenona (descriu anteriorment en l'esquema 7). Posteriorment, l'alquè es va tractar amb el catalitzador de Jacobsen per tal de realitzar l'epoxidació enantioselectiva. L'epòxid es va obrir, en aquest cas, amb al·lilamina.<sup>18</sup> Aquesta atacà l'epòxid sobre el carboni menys impedit i generà, així, l'aminoalcohol **22** amb una regioisomeria definida.

En aquesta reacció l'epòxid es tractà amb al·lilamina en presència de perclorat de liti i escalfant la mescla de reacció durant 7 hores (esquema 15). En aquesta reacció no s'utilitzà dissolvent i s'obtingué l'aminoalcohol amb un 99% rendiment. El producte **21** no es va tractar posteriorment, ja que un accident al laboratori va provocar la pèrdua del producte.



Esquema 15. Obertura regioespecífica de l'epòxid enantiopur amb al·lilamina.

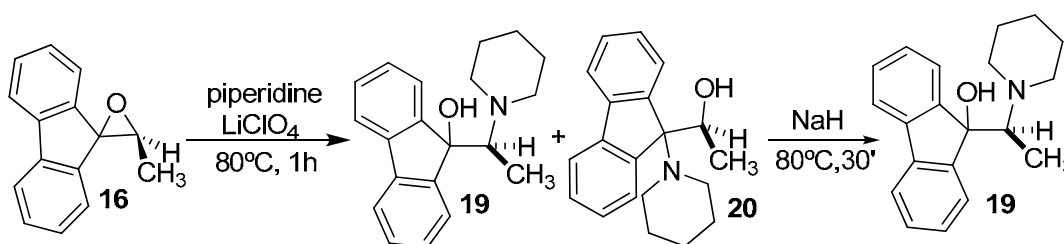
Per altra banda, es va realitzar l'eliminació del grup al·lil d'un producte que es trobava en el laboratori (**22**) amb àcid metansulfònic i pal·ladi sobre carboni en les condicions adequades transcorregué sense problemes (esquema 16).<sup>18c</sup>



Esquema 16. Síntesi de l'aminoalcohol per desprotecció del grup al·lil.

En la reacció es deixà refluïr la mescla durant 14 hores sota un corrent d'argó que permeté anar eliminant el propenal i l'hidrogen que es van generant. Finalment s'aïllà l'aminoalcohol **23** amb un 50% de rendiment.

En el cas concret de l'epòxid provinent de l'esquelet de la fluorenona, i degut a les característiques pròpies d'aquest, es pot obtenir l'aminoalcohol amb l'amina en el carboni menys impedit seguint un procediment alternatiu (esquema 17).



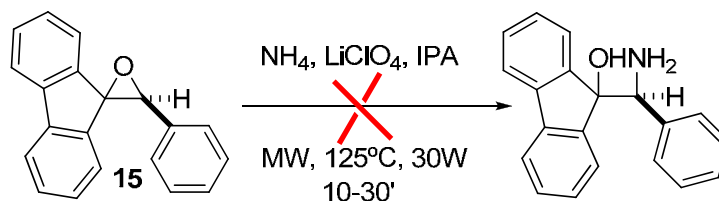
**Esquema 17. Síntesi de l'aminoalcohol 21 amb la regioquímica correcta per degradació de l'altre regioisòmer de la mescla amb hidrur sòdic.**

Aquest procediment es basa en l'obertura directa de l'epòxid amb una amina secundària en presència de perclorat de liti, sal que facilita l'obertura de l'epòxid gràcies a la seva acció com a àcid de Lewis. Per a aquest epòxid, però, l'amina no realitza un atac regioselectiu sinó que s'obtingué una mescla 30:70 de dos aminoalcohols producte de l'atac de l'amina sobre els dos carbonis de l'epòxid.

Per tal d'aconseguir aïllar un dels regioisòmers de la fluorenona es va tractar la mescla amb hidrur de sodi. Amb aquest procés s'aconseguí la fragmentació d'un dels productes, mentre que l'altre aminoalcohol roman totalment estable davant el medi de reacció. La diferent reactivitat dels dos regioisòmers permet separar els dos compostos i obtenir un dels dos de forma aïllada. Per la similitud de les seves característiques són molt difícils de separar pels mètodes físics habituals.

Dintre de la recerca de mètodes de síntesi d'aminoalcohols, es pensà que seria molt interessant aconseguir un aminoalcohol amb una amina primària en el carboni menys impedit sense haver d'eliminar el grup al·lil de l'amina. Es pensà

que l'obertura de l'epòxid amb amoníac seria un mètode útil per a la síntesi d'aquests compostos (esquema.18).

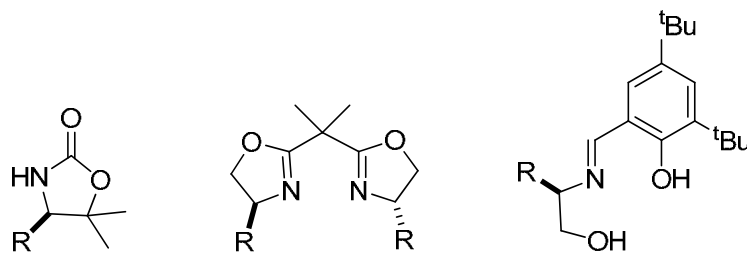


**Esquema 18. Prova per a realitzar l'obertura de l'epòxid 15 amb amoníac.**

S'intenta realitzar l'obertura amb perclorat de liti sotmès a condicions estàndard de microones. La reacció, però, no evolucionà i no permeté, per tant, aconseguir els aminoalcohols per obertura directa de l'epòxid.

## 2.6. Síntesi d'oxazolidines.

Hi ha una gran quantitat de lligands quirals que contenen 1,2-aminoalcohols formant part de la seva estructura. Alguns exemples es troben reflexats en els lligands tipus Salen, els lligands bisoxazolidines o les oxazadilines que s'empren com a auxiliars quirals (figura 6).

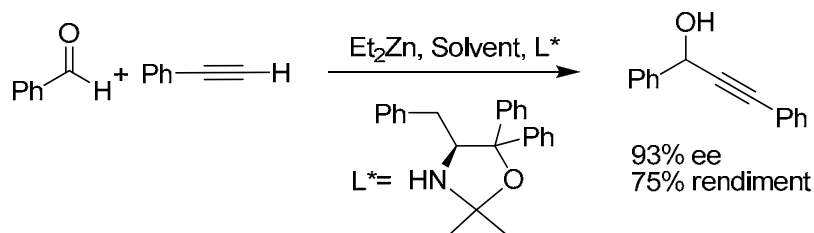


**Figura 6. De dreta a esquerra, lligands tipus Salen bisoxazolidines, i oxazadilines utilitzades com a auxiliars quirals.**

Uns altres lligands derivats de 1,2-aminoalcohols són les oxazolidines, que s'han utilitzat, en combinació amb sals metàl·liques, en multitud de reaccions com a catalitzadors en reaccions asimètriques. Entre elles podem trobar les reaccions de Diels-Alder,<sup>19</sup> reaccions d'oxidació,<sup>20</sup> reaccions de ciclopropanació,<sup>21</sup> les reaccions aldòliques de Mukayama,<sup>21b,22</sup> reaccions de ene-carbonil,<sup>23</sup> les addicions asimètriques de diorganozincs<sup>24</sup> i altres.<sup>25</sup> Entre les reaccions catalitzades per

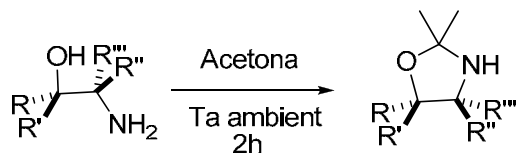
oxazalidines es troben, també, les addicions asimètriques d'acetilens terminals a aldehids, que són objecte d'estudi del present treball.

En aquest sentit, el lligand de la esquema 19 genera alcohols propargílics amb enantioselectivitats superiors al 90% i bons rendiments. La reacció d'addició d'acetilens terminals a aldehids es fa en presència de dietilzinc i una mescla de toluè-èter a 0°C, obtenint en aquestes condicions els millors resultats.<sup>26</sup>



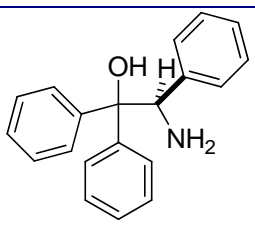
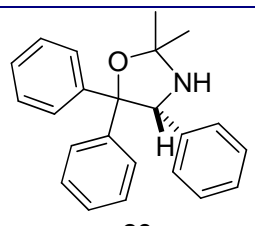
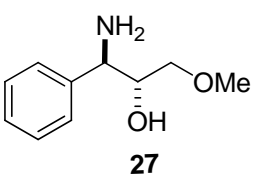
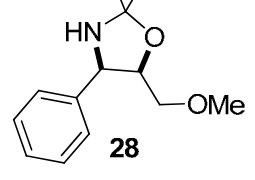
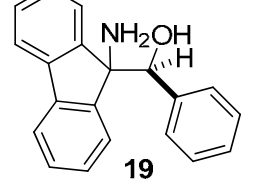
**Esquema 19. Reacció d'addició de fenilacetilè a benzaldehid que utilitza una oxazolidina com a lligand generant bones enantioselectivitats.**

Ja que la preparació d'aquests oxazolidines pot ser important en el procés de recerca de nous lligands, es va decidir intentar preparar-ne una sèrie que continguessin els nostres 1,2-aminoalcohols formant part del seu esquelet quiral. La seva preparació es dugué a terme seguint el procediment descrit en l'esquema 20.



**Esquema 20. Síntesi d'oxazolidines a partir d'aminoalcohols.**

Per a preparar els lligands es mesclà l'aminoalcohol amb acetona, en presència de tamisos moleculars de 4 Å per tal d'eliminar l'aigua que es va formant. La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant dues hores fins a obtenir l'oxazolidina. Els substrats utilitzats es troben descrits en la taula 6.

Entrada	Substrat	Producte	Rendiment (%)
1	 <b>24</b>	 <b>26</b>	<b>95</b>
2	 <b>27</b>	 <b>28</b>	<b>90</b>
3	 <b>19</b>	<b>n. r.</b>	

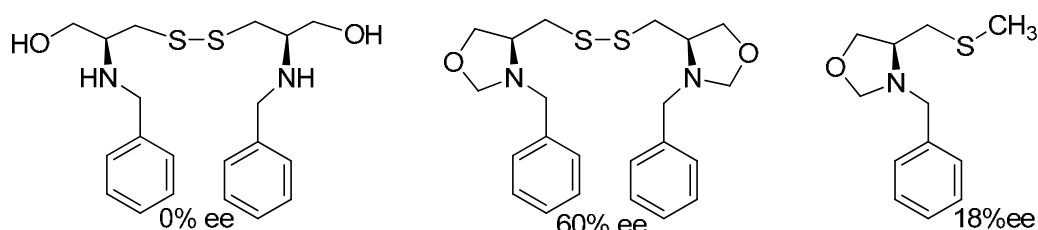
Taula 6. Síntesi d'oxazolidines a partir de  $\beta$ -aminoalcohols. n.r. = no reacciona.

En la taula es comprova que el primer i el segon substrat generaren les oxazolidines corresponents amb molt bons rendiments, mentre que el substrat provinent de la fluorenona no reaccionà. Segurament es deu al fet que l'últim aminoalcohol té substituents molt voluminosos i molta més rigidesa conformational, la qual cosa provoca un gran impediment estèric que inhibeix la condensació. Malgrat que els temps de reacció s'augmentaren fins a tres dies i es feren proves a diferents temperatures fins a arribar als 65°C, només s'aconseguí recuperar un 30% de producte de partida, essent la resta productes de degradació.

Cal tenir en compte, també, que les oxazolidines són susceptibles a la descomposició en presència de medi àcid, com ara pot ser el que genera la sílice en una columna de cromatografia. Les oxazolidines, per tant, s'obtenen en principi directament netes de la reacció i no cal realitzar cap purificació posterior. En els casos en què s'ha intentat purificar el cru de la reacció sempre s'ha recuperat producte de descomposició i/o producte de partida (1,2-aminoalcohol), en el millor dels casos.

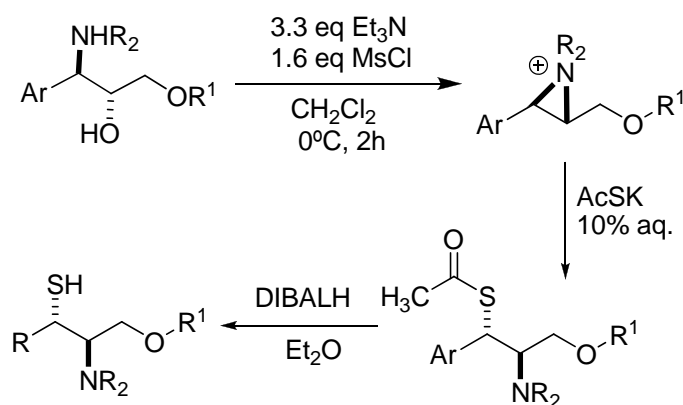
## 2.6. Síntesi de 1,2-aminotiols

Els aminoatiols<sup>3</sup> i aminotioacetats,<sup>4</sup> són un tipus de lligands relativament poc estudiats en catàlisi asimètrica. Alguns s'han sintetitzat a partir de la (-)-norefedrina i s'han utilitzat amb èxit com a catalitzadors en l'addició de dietilzinc a aldehids aromàtics. Altres (figura 7),<sup>27</sup> han estat aplicats a la reacció catalítica de síntesi d'alcohols propargílics en presència de dietilzinc.



**Figura 7.** Aminotiols utilitzats com a lligands per a catàlisi de les addicions d'acetilens a aldehids.

En el nostre grup de recerca s'ha descrit una síntesi eficaç d'aminotiols derivats d'epoxialcohols enantiopurs i que s'han utilitzat eficientment per a l'addició de dietilzinc a aldehids. El mètode de síntesi que es segueix es veu descrit en l'esquema 21.



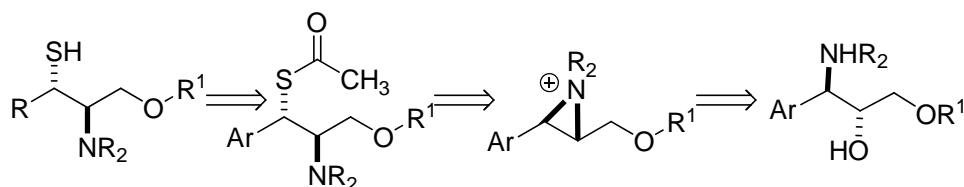
**Esquema 21.** Ruta de síntesi d'aminotiols enantiomèricament purs.

Els aminoalcohols obtinguts a partir de l'epoxidació de Sharpless desenvolupats al nostre grup de recerca es fan reaccionar amb clorur de mesil, en presència de trietilamina, de forma que es forma el mesilat corresponent, convertint-se així en un molt bon grup sortint. Això permet que l'amina existent en

la pròpia estructura de l'aminoalcohol ataquí el carboni amb el grup mesil i formi un intermedi d'aziridini. El catió aziridini reacciona amb una dissolució aquosa de tioacetat potàssic generant així l'aminotioacetat. Per a preparar l'aminotiol només cal hidrolitzar el tioacetat. Aquesta reacció ha estat àmpliament estudiada, ja que és una pas molt útil en reaccions de síntesi de productes que contenen el grup tiol.<sup>27</sup> El grup acetat ha estat àmpliament utilitzat per a les proteccions de tiols, però la desprotecció d'aquests tioacetats es realitza sempre en condicions especials,<sup>28</sup> en presència de reactius cars i, de vegades, es generen disulfurs com a productes de reacció.<sup>29</sup> Alguns dels reactius utilitzats com a agents de desacetilació són sosa diluïda, amoníac aquós, àcid bromhídric en àcid acètic o àcid trifluoroacètic en fenol.<sup>30</sup> En la ruta sintètica de l'esquema 19 es descriu la desprotecció dels grups tioacetat en presència d'hidrurs com el DIBALH, generant així l'aminotiol corresponent.

Es desenvolupa, llavors, la síntesi d'aminotiols modulars per a utilitzar-los com a catalitzadors en reaccions d'addició d'acetilens terminals sobre aldehids per tal de comprovar la seva activitat en aquestes reaccions i per tal d'estudiar l'efecte que tenen els diferents grups dels lligands sobre els resultats de la catàlisi, tant a nivell d'enantioselectivitat com d'activitat.

La síntesi d'aminotiols que es realitza en aquest treball es basa en la metòdica desenvolupada en el grup de recerca, en la qual es poden obtenir aminotiols (esquema 22) a partir dels aminoalcohols prèviament sintetitzats (apartat 2.5).

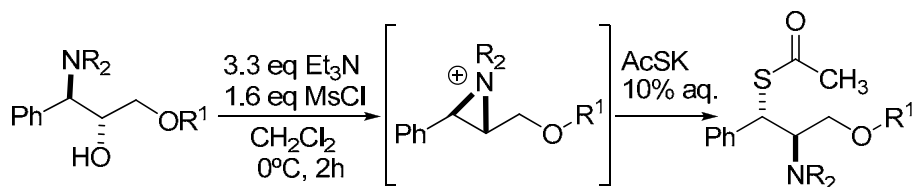


**Esquema 22. Síntesi general d'aminotiols a partir dels corresponents aminoalcohols.**

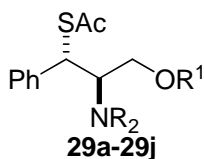
La primera etapa d'aquesta reacció consta de la formació de l'aziridini, gràcies a la reacció de l'alcohol amb clorur de metansulfonil (esquema 23). El catió aziridini no s'aïlla, sinó que es fa reaccionar amb una dissolució de tioacetat



potàssic als 10% en aigua. La mescla reacciona a temperatura ambient durant 14-18h per a generar els aminotioacetats corresponents (taula 7) amb molts bons rendiments en la majoria dels casos.



Esquema 22. Síntesi d'aminotioacetats a partir dels corresponents aminoalcohols.

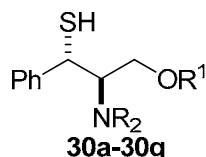


Entrada	R <sup>1</sup>	NR <sub>2</sub>	Rendiment(%)	Nº
1	CPh <sub>3</sub>	Dimetilamino	84	29a
2	CPh <sub>3</sub>	Piperazino	Quantitatiu	29b
3	CPh <sub>3</sub>	Piperidino	Quantitatiu	29c
4	CPh <sub>3</sub>	Azepan	Quantitatiu	29d
5	CPh <sub>3</sub>	2,6-dimetilpiperidino	Quantitatiu	29e
6	Benzil	Dimetilamino	41	29f
7	Metil	Dimetilamino	98	29g
8	Metil	Piperazino	Quantitatiu	29h
9	Metil	Piperidino	Quantitatiu	29i
10	Metil	Azepan	Quantitatiu	29j

Taula 7. Aminotioacetats modulars sintetitzats a partir del corresponents aminoalcohols.

Els aminotiols s'obtenen després de la reducció del grup tioacetat mitjançant l'acció del DIBALH (taula 8). L'acció de l'hidrur sobre els aminotioacetats genera els aminotiols amb rendiments variables, depenent del substrat. Els rendiments eren molt bons en tots els casos, excepte en l'entrada 6. L'aminotioacetat amb un èter benzílic i dimetilamina es va preparar amb un rendiment més baix que la resta. El productes amb dimetilamina (entrades 1, 6 i 7) es van a obtenir amb rendiments més baixos, ja que aquests lligands es recuperaven amb més dificultat en els rentats degut a la solubilitat parcial en aigua.

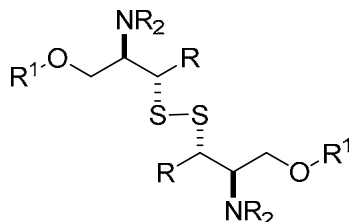
## Capítol 2- Síntesi de lligands quirals



Entrada	R <sup>1</sup>	NR <sub>2</sub>	Rendiment(%)	Nº
1	CPh <sub>3</sub>	Dimetilamino	70	30a
2	CPh <sub>3</sub>	Piperidino	89	30b
3	CPh <sub>3</sub>	2,6-dimetilpiperidino	0	30c
4	Benzil	Dimetilamino	70 <sup>1</sup>	30d
5	Metil	Dimetilamino	50 <sup>2</sup>	30e
6	Metil	Piperidino	70	30f
7	Metil	Azepan	65	30g

**Taula 8.** Aminotioacetats modulars sintetitzats a partir del corresponents aminoalcohols. **1.** Desprotecció parcial: 30% d'aminotioacetat i 70% d'aminotiol. **2.** Desprotecció parcial: 50% d'aminotioacetat i 50% d'aminotiol.

Els aminotiols obtinguts són productes relativament estables a l'aire, però que convé conservar-los en atmosfera inert ja que, en cas contrari, s'oxiden per a formar els corresponents sulfurs (figura 8). De totes formes, l'estabilitat dels aminotiols permet treballar amb ells en presència d'aire, durant les purificacions amb cromatografia flash (sílice desactivada) o durant el procés de pesada.



**Figura 8.** Sulfurs provinents de l'oxidació dels corresponents aminotiols.

En aquest treball es prepararen una diversitat de lligands molt més àmplia que els que s'havien preparat fins al moment, permetent la síntesi de lligands modulars útils com a catalitzadors en reaccions enantioselectives.

Es pretengué, però, sintetitzar productes que tinguessin un elevat impediment estèric sobre l'entorn al qual es troben coordinats. Per aquesta raó es preparà un aminotioacetat (figura 9) en el qual el grup amino és el 2,6-dimetilpiperidino. L'aminotioacetat s'intentà reduir seguint el mètode experimental ja descrit (amb DIBALH a baixa temperatura, tal com es mostra a la taula 9) i que havia funcionat molt bé per a preparar una sèrie de lligands de

característiques similars. Aquestes condicions no generaren, però, l'aminotiol correponent, ja que la reacció produïa subproductes de descomposició no identificats.

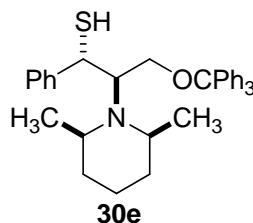
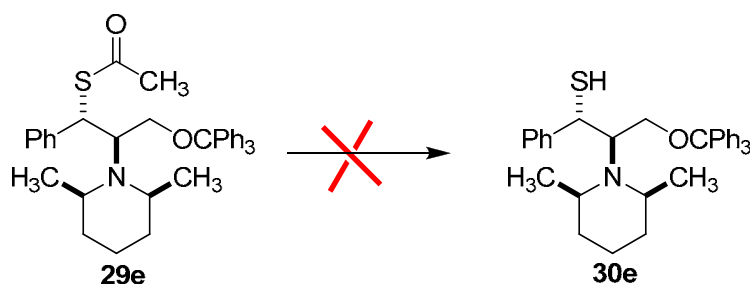


Figura 9. Aminotiol d'elevat impediment estèric.

Ja que no s'aconseguia sintetitzar el lligand en aquestes condicions experimentals, es sotmeté l'aminotioacetat a diverses condicions de reacció per tal de veure quines eren les més adequades per a preparar el lligand **30e** (taula 9).

Es van fer una gran quantitat de proves amb diferents condicions experimentals per tal d'obtenir el producte **30e** però els resultats no varen ser satisfactoris. Algunes de les reaccions que es van provar van ser: reducció del substrat **29e** amb DIBALH a diferents temperatures (25°C i -78°C), hidròlisi del tioester **29e** amb diferents reactius (sosa, amoníac, cianur de tetrabutilamoni o clorur d'acetil) però cap d'aquestes reaccions va ser útil per a la síntesi del tiol **30e**.



Després de realitzar les diferents proves de reducció o hidròlisi del grup tioacetat del compost **29e** i obtenint-se subproductes en tots els casos, es va desistir de sintetitzar aquest lligand. Es pensa que la reacció no es pot dur a terme perquè existeix la possibilitat que s'obtinguin preferentment els productes de degradació degut a la major inestabilitat (tendència a l'eliminació) que poden tenir alguns intermedis de reacció quan hi ha grups amb substituents voluminosos, com al 2,6-dimetilpiperidina.

## 2.7. Bibliografia

1. a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833-856. b) Tombo, G. M. R.; Didier, E.; Loubinoux, B. *Synlett* **1990**, 547-548. c) Ishizaki, M.; Fujita, K.; Shimamoto, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 411-424. d) Li, Z.; Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. J. *Synthesis-Stuttgart* **1999**, 1453-1458. e) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 937-943. f) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 1901-1904. g) Kamble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 5347-5349. h) Pu, L. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9873-9886. i) Chen, Z.-L.; Xiong, W. N.; Jinag, B. *Chem. Commun.* **2002**, 2098-2099.
2. a) Roush, W. R.; Sciotti, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6457-6458. b) Vourloumis, D.; Kim, K. D.; Petersen, J. L.; Magriotis, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4848-4852. c) Trost, B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6131-6141. d) Tan, L.; Chen, C. Y.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 711-713. e) Fox, M. E.; Li, C.; Marino, J. P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5467-5480. f) Peter J. Stang, f. D. *Modern Acetylene Chemistry*; VCH, 1995.
3. a) Vidal.Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970-4982. b) Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 777-780. c) Pastó, M.; Riera, A.; Pericàs, M.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2337-2341. d) Ferrer, S.; Pastó, M.; Rodríguez, B.; Riera, A.; Pericàs, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 1747-1752. e) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M.A.; Riera, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2532-2543.
4. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765-5780. b) Thomson R.A, Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH Publishers: New York, **1996**. c) Katsuki T., V. S. M. *Organic Reactions*; John Wiley - Sons: New York, **1996**; Vol. 48. d) Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **2000**. e) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979-2000 f) Reddy, K.

- S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synthesis-Stuttgart* **2000**, 165-176. g) Jimeno, C., *Thesis* Universitat de Barcelona, 2001. h) Wu, X.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-8793. i) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505.
5. Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Synlett*, **2001**, *7*, 1155-1157.
6. Puigjaner, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Vidal-Ferran, A.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Muller, G.; Rocamora, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4164-4178.
7. Popa, D.; Puigjaner, C.; Gómez, M.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M.A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2265-2278
8. a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis*; (Ed.: I. Ojima), VCH Publishers:New York, **1993**, pp101-158.
9. a) Jacobsen, E.N.; Zhang, W.; Muci, A.R.; Ecker, J.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063. b) Jacobsen, E.N.; Deng, L. ; Furukawa, Y.; Martínez. L.E. *Tetrahedron*, 1994, *50*, 4323.
10. a) Castejón, P.; Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3019-3022. b) Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2329-2342. c) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191. d) Kocienski, P. J., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1994; pp 58. e) Hanessian, S.; Staub, A. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3555-3558.
11. a) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *32*, 4661-4664. b) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939-5942. c) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7043-7048. d) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Gardelli, C.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1221-1227. e) Calvani, F.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12999-13022. f) Colombini, M.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8089-8112. g) Azzena, F.; Calvani, F.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10601-10626.
12. a) Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6142. b) Favretto, L.; Nugent, W.A.; Licinia, G. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2581-

2584. c) Sello, G.; Orsini, F.; Bernasconia, S.; Di Gennaro, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 372–376. d) Cattoën, X.; Pericàs, M.A.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3253-3258.
13. Rodríguez, B.; Pastó, M.; Jimeno, C.; Pericàs, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 151-160.
14. a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11245-11246. b) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807. c) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381. d) Boyal, D. ; López, F. ; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4223-4236. e) Sasaki, H.; Boyal, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 964-971. f) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688. g) El-Sayed, E.; Boyal, E.; Anand, N. K.; Carreira, E. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017-3020. h) Diez, R. S.; Adger, B.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8341-8344. i) D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606. j) Jiang, B.; Chen, Z.-L.; Xiong, W.-N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 1524-1525. k) Yamaguchi, M.; Hayashi, A.; Minami, T.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4091-4092. l) Pu, L. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9873-9886. m) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmerman, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095-4105.
15. Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; Matt, P. V.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594. Kang, Y.-F.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.-S. Yan, W.-J.; Xu, Z.-G. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 863–865. 13. Solà, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078-7082. Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532-2543.
16. Jimeno, C.; Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Org. Lett.*, **2000**, *20*, 3157-3159.
17. a) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. b) Guillenaux, D.; Zhao, S.; Samuel, O.; Rainford, D.; Kagan, H.B.; *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430. c) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J.L.; Palacios, J.C.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2997. d) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2922.
18. a) Liu, Q.; Marchington, A. P.; Boden, N.; Rayner, C. M. *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 511-525. b) Picq, D.; Anker, D.;Rousset, C.; Laurent, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5619-5622 c) García-Delgado, N.; Subba Reddy, K.; Solà, L.; Riera, A.; Pericàs, M.A.; Verdaguer, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7426-7428.
19. a) Kang, J.; Lee, J. W.; Kim, J. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2009. b) Hof, R.P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M. W.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 31. c) Kossenjans, M.; Soeberdt, M.; Wallbaum, S.; Harms,K.; Martens, J.; Aurich, H. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2353.
20. a) Jin, M-J.; Ahn, S-J.; Lee, K-S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *48*, 8767. b) Fulton, D. A.; Gibson, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2019.
21. a) Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518-2526. b) Kang, Y.-F.; Wang, R.; Liu,L.; Da, C.-S. Yan, W.-J.; Xu, Z.-G. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 863–865.
22. Matsunaga, H.; Yamada, Y.; Tsukasa, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3095-3098.
23. a) Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.;Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824-5825.
24. a) Nakano, H.; Okuyama, Y.; Iwasa, K.; Hongo, H. *Heterocycles* **2001**, *54*, 411-418; b) Kang, Y.; Liu, L.; Wang, R.; Ni, M.; Han, Z. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1819-1823. c) Raleigh W. Parrott, II and Shawn R. Hitchcock *Tetrahedron: Asymmetry* , **2007**, *18*, 377-382
25. Falorni, M.; Collu, C.; Conti, S.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 293–299; Huang, H. L.; Lin, Y. C.; Chen, S. F.; Wang, C. L.; Liu, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3067-3070; Prasad, K. R. K.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3770-3771; Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895-4896; Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Kondo, M.; Itoh, K.

- J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4306–4309. Kang, Y.-F.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.-S. Yan, W.-J.; Xu, Z.-G. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 863–865.
26. Kang, Y.-F.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.-S. Yan, W.-J.; Xu, Z.-G. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 863–865.
27. a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Eds. John Wiley & Sons, Inc., New York, **1991**.
28. a) Chapman, J.H.; Owen, L.N. *J. Chem. Soc.* **1950**, 579. b) Baddiley, J.; Jamieson, G.A. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1085. c) Bobbio, P.A. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3023. d) Endo, T.; Oda, K.; Mukayama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 443. e) Bianchi, D.; Cesti, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5657. f) Choi, J.; Yoon, N.M. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2655.
29. a) Zervan, L.; Photaki, I.; Ghelis, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1337–1341. b) Hiskey, R. G.; Upham, R. A.; Beverly, G. M.; Jones, W. G. *J. Org. Chem.* **1970**, 25, 513–515. c) Itokawa, H.; Kondi, K.; Hjtotsuyanagi, Y.; Takeya, K. *Heterocycles* **1993**, 36, 1837. d) Wallace, O. B.; Springer, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2693–2694. e) Yelm, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1101–1102. f) Tewari, N.; Nizar, H.; Mane, A.; George, V.; Prasad, M. *Synthetic Commun.* **2006**, 36, 1911–1914.
30. a) Zervan, L.; Photaki, I.; Ghelis, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1337–1341. b) Tewari, N.; Nizar, H.; Mane, A.; George, V.; Prasad, M. *Synthetic Commun.* **2006**, 36, 1911–1914.



### 3. Addició d'acetilens terminals a aldehids

#### 3.1. Addicions utilitzant dimetilzinc o dietilzinc.

En el grup de recerca hi ha una llarga tradició d'estudi de reaccions catalítiques asimètriques d'addició d'etil, metil i fenilzinc a aldehids i cetones. Les addicions de grups alquínil sobre aldehids, però, no han estat mai treballades en el grup, tot i la importància d'aquest tipus de reaccions, que han estat àmpliament estudiades per altres grups de recerca i que generen productes tan importants com són els alcohols propargílics quirals. Les addicions d'alquínil es realitzen de forma eficient amb una gran quantitat de lligands de tipus  $\beta$ -aminoalcohol i també amb altres tipus de lligands. Els aminoalcohols modulars sintetitzats en el grup de recerca són, per tant, potencials catalitzadors per a les reaccions d'addició enantioselectiva d'acetilens a aldehids.

L'avantatge que presenten aquests lligands rau en la modularitat de les seves estructures que permet comparar, i per tant, optimitzar, l'efecte de diferents substituents en un esquelet comú sobre les reaccions catalitzades.

En el present estudi la modularitat dels lligands es centra en els diferents grups amina que es poden introduir, els diferents grups que poden formar un èter terminal i la funcionalització dels grups aromàtics (figura 1).

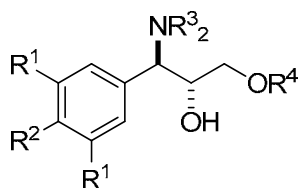


Figura 1. Estructura dels aminoalcohols amb diferents substituents modulars que poden modificar-se.

#### 3.1.a. Addicions asimètriques d'alquínilzinc catalitzades per aminoalcohols i oxazolidines

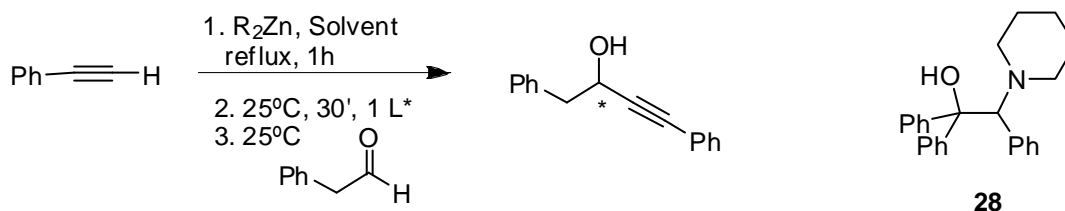
##### Addicions de fenilacetilè a aldehids no aromàtics:

El mètode triat inicialment és el de la metal·lació d'un acetilè terminal amb  $ZnR_2$ , de manera que s'obté in situ l'espècie mixta d'alquínilalquilzinc, que és el reactiu organometàl·lic que actua realment en aquesta reacció. Alguns dels lligands

utilitzats són els aminoalcohols i les oxazolidines, lligands basats en la presència de grups oxigen i amino, que permeten coordinar el metall present en la reacció. Ja que la síntesi d'aminoalcohols modulars ha estat un dels objectius del treball, era molt interessant provar aquests aminoalcohols com a lligands en reaccions de catàlisi enantioselectiva de les addicions d'acetilens terminals a aldehyds.

En primer lloc es realitzà la recerca dels lligands que tinguessin unes característiques òptimes per a aconseguir bons resultats en les reaccions d'addició enantioselectiva d'alquins a aldehyds. A més, es treballà amb diferents condicions de reacció per tal de trobar aquelles que permetessin arribar als millors resultats possibles. Finalment, es provà la formació enantioselectiva d'alcohols propargílics amb diferents substrats, ja que les diferents propietats electròniques i estèriques d'aquests poden influir en els resultats dels processos catalítics.

En la següent taula es descriuen les diferents proves realitzades en la reacció d'addició asimètrica de fenilacetilè sobre fenilacetaldehid, catalitzada per 1,1,2-trifenil-2-(piperidin-1-il)etanol.



Entrada	Solvent	$ZnR_2$	t/h	Conversió <sup>b</sup> /%	ee <sup>c</sup> /%
1	Toluè	4 eq $\text{Et}_2\text{Zn}$	2	98	-12
2	Toluè	8 eq $\text{Et}_2\text{Zn}$	4	Quantitativa	-9
3 <sup>a</sup>	Toluè	4 eq. $\text{Et}_2\text{Zn}$	4	97	-17
4	Toluè	4 eq. $\text{Me}_2\text{Zn}$	2	93	-16
5	Toluè	8 eq. $\text{Me}_2\text{Zn}$	4	96	-23
6	$\text{Et}_2\text{O}$	4 eq. $\text{Et}_2\text{Zn}$	3	98	-21
7 <sup>a</sup>	$\text{Et}_2\text{O}$	4 eq. $\text{Et}_2\text{Zn}$	4	96	-19

**Taula 1.** Addició de fenilacetilè (4 eq.) sobre fenilacetaldehid en diferents condicions de reacció i en presència del lligand **28** (0.1eq.), a  $25^\circ\text{C}$ . a. El catalitzador es forma durant 1 hora a temperatura ambient. b. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; c. ee es determina per HPLC.

En la taula es pot comprovar, en primer lloc, l'efecte de la variació dels equivalents de dietilzinc utilitzats en la reacció de catàlisi (entrades 1 i 2). Es pot observar que les conversions eren molt altes amb aquest lligand, però les

enantioselectivitats baixes. La disminució dels equivalents de dietilzinc provocava un petit augment en l'enantioselectivitat, però el valor obtingut continuava per sota del valor que ens podria interessar.

El canvi de dietilzinc a dimetilzinc no modificava els resultats de forma notable (entrades 1 i 4). L'augment dels equivalents de dimetilzinc permetien un petit increment de l'enantioselectivitat (entrades 3 i 5), obtenint bones conversions en tots els casos. El canvi del dissolvent de toluè a èter dietílic permetia un lleuger augment de l'enantioselectivitat (entrades 1 i 6), mantenint bones conversions.

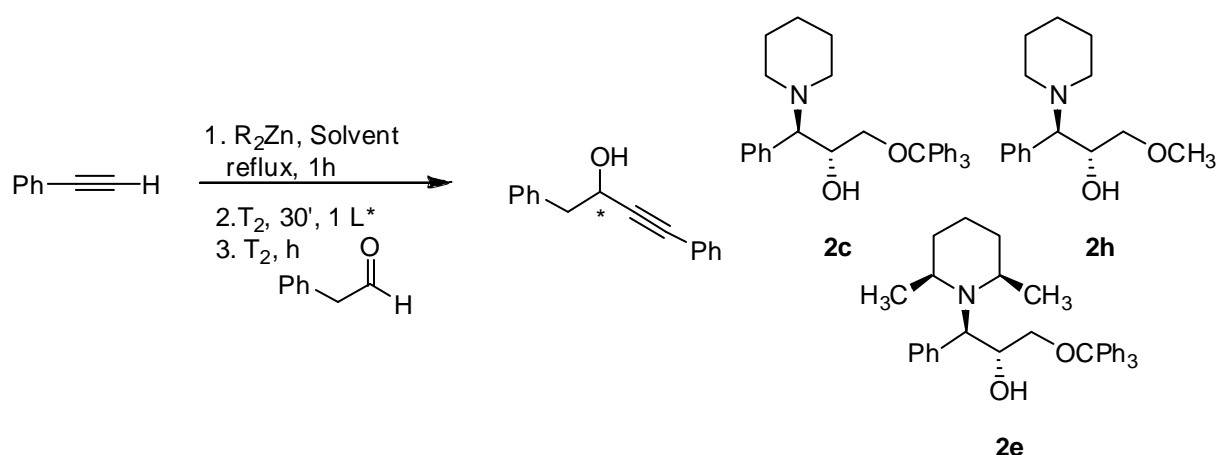
La preformació del catalitzador a temperatura ambient, en presència de tant de toluè com de èter dietílic com a dissolvent, no provocava variacions en l'enantioselectivitat (entrades 1 i 3, 6 i 7). Sembla, per tant, que la formació del catalitzador té lloc ràpidament i no afecta l'obtenció de l'alcohol propargílic amb una determinada enantioselectivitat.

Seguidament es provaren altres lligands amb diferent esquelet, per tal d'avaluar-ne l'efecte en l'enantioselectivitat. En la taula 2 es descriuen les diferents proves realitzades en la reacció d'addició asimètrica de fenilacetilè sobre fenilacetaldehid, catalitzada pels lligands **2c-2e**.

L'efecte de l'estructura química del lligand **2c** (entrada 1) implicava una conversió elevada, però no implicava un increment en l'enantioselectivitat respecte el lligand **28** (entrada 1, taula 1). El canvi del dissolvent a èter dietílic permeté que la catàlisi amb l'aminoalcohol generés l'alcohol propargílic quiral amb enantioselectivitats molt més elevades (51% ee) i amb conversions molt bones (entrades 1 i 2). La utilització de 8 equivalents de dimetilzinc a 0°C no produïa cap efecte positiu (entrada 3).

En l'entrada 4 es realitzava la reacció catalitzada per un nou lligand, **2h**, en el qual el grup èter era més petit (metoxi). Els resultats obtinguts mantenien bones conversions, mentre que l'enantioselectivitat de la reacció empitjorava molt. La mateixa reacció a 0°C, però, no va implicar cap millora (entrada 5). Sembla ser, llavors, que els lligands amb substituents petits en l'èter (metil) generen pitjors enantioselectivitats que els lligands amb grups més voluminosos (grup tritil).

## Capítol 2- Addició d'acetilens terminals a aldehyds amb $R_2Zn$



Entrada	Solvent	Acetilè	$ZnR_2$	T/°C	t/h	L	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	Toluè	4 eq.	4 eq. $Et_2Zn$	25	2	2c	98	+21
2	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	25	3	2c	96	+51
3	$Et_2O$	4 eq.	8 eq. $Me_2Zn$	0	3	2c	96	+25
4	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	25	3	2h	97	-15
5	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	0	3	2h	93	-7
6	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	25	3	2e	98	-31
7	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	0	3	2e	92	-52
8	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	-20	3	2e	70	-29
9	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	-10	52	2e	86	-48
10	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	-20	52	2e	93	-9
11	$Et_2O$	2 eq.	2 eq. $Me_2Zn$	0	2	2e	67	-20
12	$Et_2O$	1 eq.	1 eq. $Me_2Zn$	0	1	2e	83	-54
13	$Et_2O$	1 eq.	1 eq. $Me_2Zn$	0	2	2e	94	-36
14	Toluè	1 eq.	1 eq. $Me_2Zn$	0	2	2e	83	-35
15	$CH_2Cl_2$	1 eq.	1 eq. $Me_2Zn$	0	4	2e	96	-24
16	$Et_2O$	4 eq.	4 eq. $Me_2Zn$	-20	4	2e	0	n.d.

**Taula 2.** Addició de fenilacetilè sobre fenilacetaldehid en diferents condicions de reacció i en presència dels lligands 2c, 2h, i 2e. (0.1 eq.). a. La conversió es determina per RMN de  $^1H$ ; b. ee es determina per HPLC. n.d.: no determinat

Seguidament, vist que l'efecte de substituents voluminosos en els lligands permetia obtenir millors resultats, es va introduir el lligand **2e** com a catalitzador de la reacció. Aquest lligand contenia un grup voluminós en l'èter (tritol) i un grup voluminós en l'amina (2,6-dimetilpiperidina), que podien ajudar a obtenir bons resultats durant la realització del procés catalític.

La reacció d'addició en presència d'aquest lligand voluminós, amb èter dietílic i dimetilzinc a 25°C generava el producte amb una conversió elevada però amb baixa enantioselectivitat (entrada 6). Quan la reacció es produïa a una temperatura més baixa, 0°C, l'enantioselectivitat de la reacció augmentava

considerablement i la conversió es mantenia en valors elevats (entrada 7). Si la temperatura de la reacció es reduïa fins a  $-20^{\circ}\text{C}$ , tant la conversió com l'enantioselectivitat de la reacció en sortien ressentides, ja que totes dues disminuïen considerablement (entrada 8). Per tal de poder millorar les conversions es va pensar en allargar els temps de reacció. Es van fer dues proves a temperatures de  $-10^{\circ}\text{C}$  i  $-20^{\circ}\text{C}$ , respectivament, i el procés catalític es va deixar reaccionant durant 52 hores (entrades 9 i 10). Tal com s'havia suposat, l'augment del temps de reacció permetia elevar la conversió. Aquest fet, però, no millorava les enantioselectivitats de la reacció, que romanien molt baixes a  $-20^{\circ}\text{C}$ , i força millors a  $-10^{\circ}\text{C}$  (48% ee). Així doncs, la temperatura òptima per a dur a terme aquestes addicions es tiua al voltant de  $0^{\circ}\text{C}$ .

La utilització de dos equivalents d'acetilè i de dimetilzinc a  $0^{\circ}\text{C}$  (entrada 11) generava els alcohols quirals amb baixes enantioselectivitats i conversions moderades.

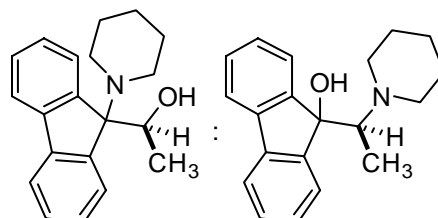
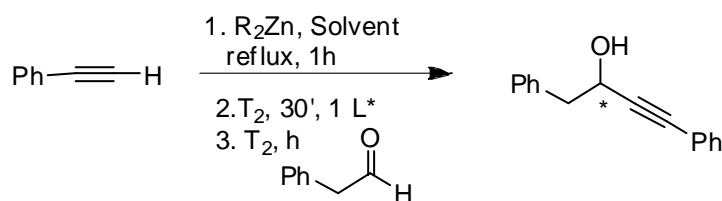
La utilització d'un equivalent de cadascun dels reactius a  $0^{\circ}\text{C}$  (entrades 12 i 13) permetia obtenir els corresponents alcohol propargílics amb enantioselectivitats moderades i bones conversions. Sota aquestes condicions de reacció, la utilització de toluè com a dissolvent pràcticament no modificava els resultats de la reacció catalítica (entrades 13 i 14). La utilització de diclorometà, però, disminuïa l'enantioselectivitat (entrades 13 i 15).

La reacció en presència d'èter dietílic a  $-20^{\circ}\text{C}$  no havia evolucionat després de 4 hores (entrada 16).

En resum, un grup èter voluminos és clau per a obtenir bones enantioselectivitats (50-60% ee) en aquest tipus de lligands. L'estructura de l'amina no sembla, d'entrada, tant important. Es confirma al mateix temps que les condicions de reacció òptimes requereixen d'èter com a dissolvent, a  $0^{\circ}\text{C}$ .

Tot seguit es provaren altres estructures de  $\beta$ -aminoalcohol. Els resultats de la reacció d'addició de fenilacetilè a fenilacetaldehid catalitzada pels lligands **29-32**, es plasmen en la taula 3.

## Capítol 2- Addició d'acetilens terminals a aldehyds amb $R_2Zn$



<b>29</b>	9:1	46%ee
<b>30</b>	99:1	76%ee
<b>31</b>	100:0	99%ee

Entrada	Acetilè	$ZnR_2$	t/h	L	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
<b>1</b>	4 eq.	2 eq. $Me_2Zn$	16	29	96	+66
<b>2</b>	4 eq.	2 eq. $Me_2Zn$	16	30	98	+73
<b>3</b>	4 eq.	2 eq. $Me_2Zn$	16	31	93	+76
<b>4</b>	1.5 eq.	1.5 eq. $Me_2Zn$	48	31	79	+25

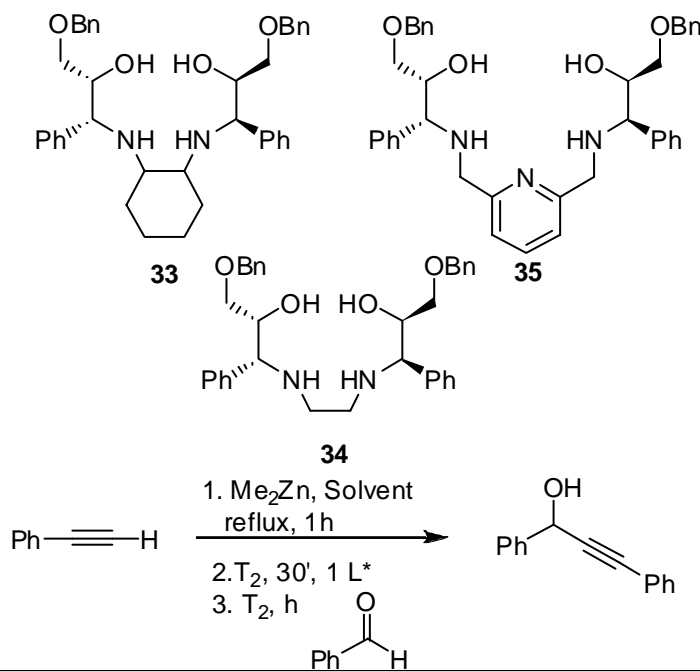
**Taula 3.** Addició de fenilacetilè sobre fenilacetaldehid en èter a 0°C i en presència dels lligands **29-31**. a. La conversió es determina per RMN de  $^1H$ ; b. ee es determina per HPLC.

La mateixa reacció es va portar a terme amb 4 equivalents d'acetilè i 2 equivalents de dimetilzinc, en presència de èter dietílic i a 0°C, amb diferents mescles de lligands regioisomèrics (entrades 1-3). En tots els casos s'obtingueren conversions bones, però les enantioselectivitats variaven en funció de la mescla emprada. Els millor resultat el donà, de fet, el lligand regioisomèricament pur **31**, amb un 76% d'ee. Aquesta enantioselectivitat era la millor obtinguda fins el moment. La utilització de 1,5 equivalents d'acetilè i de dimetilzinc, en la reacció catalitzada pel lligand **31**, empitjorava els resultats de la catàlisi, a nivell d'enantioselectivitat i de conversió (entrades 3 i 4).

En resum, els resultats optimitzats per a l'addició de fenilacetilè a un aldehyd no aromàtic model (fenilacetaldehid) indiquen que l'estructura del lligand més adient és la del tipus 2-fluorenil-2-piperidiniletan-1-ol **31**, emprant dietil èter com a dissolvent a 0°C. D'aquesta manera s'aconsegueixen elevades conversions i ee de fins el 76%.

## Addicions de fenilacetilè a aldehids aromàtics:

Inicialment, es van provar també una sèrie de lligands dimèrics (33-35) que no havien estat avaluats en cap reacció fins llavors. En la taula 4 es recullen les diferents reaccions catalítiques d'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid en presència d'aquests lligands quirals (33-35).

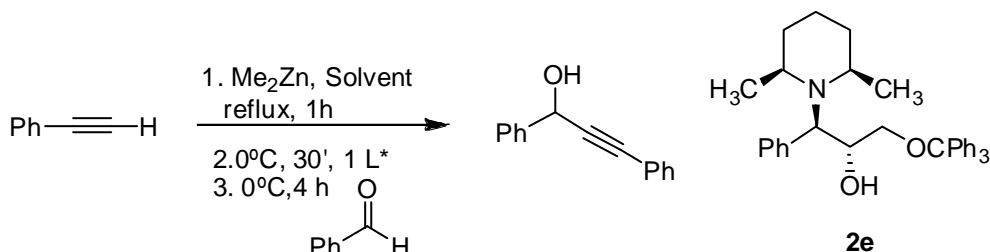


Entrada	L	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%	Configuració
1	33	82	19	S
2	34	95	31	S
3	35	81	70	R

Taula 4. Avaluació de 33-35 en l'addició de fenilacetilè (3 eq.) sobre benzaldehid, emprant dimetilzinc (3 eq.) i èter a t.a., durant 4 hores. a. La conversió es determina per RMN de  $^1H$ ; b. ee es determina per HPLC.

S'observa que la rigidesa que aporta el ciclohexil a l'estructura provocava l'obtenció de pitjors enantioselectivitats (entrades 1 i 2). L'entrada 3 demostra que l'enantioselectivitat de la reacció augmentava de forma molt important en introduir un grup piridil a l'estructura del lligand. Es va suposar que aquest lligand pot actuar com a agent coordinant, gràcies a la presència del nitrogen del grup piridil, actuant de forma diferent i obtenint els alcohols propargílics amb millors resultats.

També es va provar el lligand **2e**, que no havia estat especialment exitós en l'addició a fenilacetaldehid. En la taula 5 es descriuen les reaccions catalítiques d'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid emprant aquest lligand.



Entrada	Solvent	Acetilè	ZnR <sub>2</sub>	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%	Configuració
1	Et <sub>2</sub> O	3 eq.	3 eq.	74	64	R
2	Et <sub>2</sub> O	4 eq.	4 eq.	Quantitativa	58	R
3	Et <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	4 eq.	4 eq.	Quantitativa	34	R
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4 eq.	4 eq.	Quantitativa	33	R
5	Toluè	4 eq.	4 eq.	Quantitativa	44	R

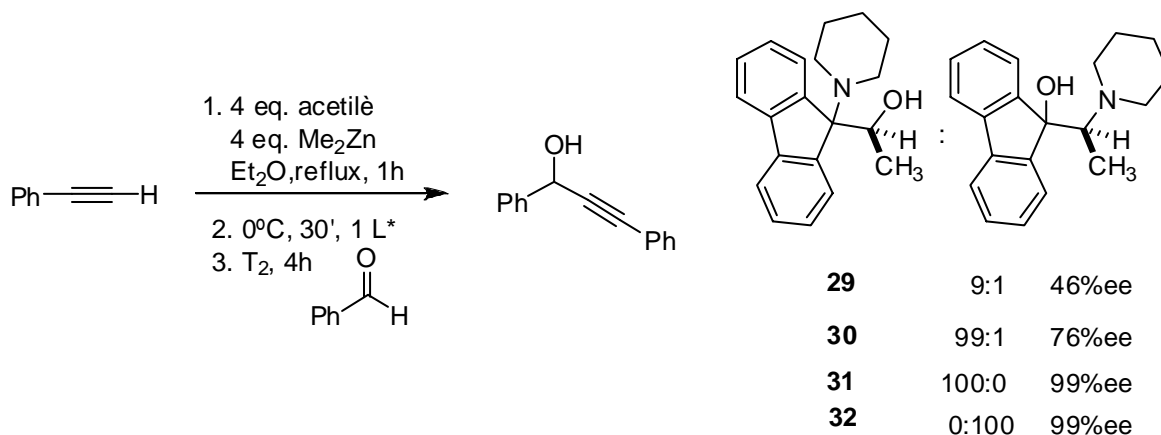
**Taula 5.** Optimització de les condicions experimentals en l'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid, provant diferents solvents a 0°C. a. La conversió es determina per RMN de <sup>1</sup>H; b. ee es determina per HPLC. c. 10 vegades més concentrada.

Es van fer diferents proves amb el lligand **2e**. Les condicions de reacció es modificaren per tal d'aconseguir enantioselectivitats màximes. El fet d'augmentar equivalents d'acetilè i dietilzinc va provocar una lleugera disminució de l'enantioselectivitat, del 64 al 58% d'ee (entrada 2). La utilització d'una solució de dietil èter 10 vegades més concentrada va generar conversió quantitativa però una dràstica disminució en l'enantioselectivitat (entrada 3). La utilització d'altres dissolvents, com ara toluè o diclorometà, varen mantenir les conversions quantitatives però varen disminuir les enantioselectivitats (entrades 4 i 5).

Per tant, el lligand **2e** va generar els millors resultats en presència de dietil èter.

Seguidament s'avaluaren les mesclures regioisomèriques **29-32**, que havien donat els millors resultats amb el fenilacetaldehid. En la taula 6 es mostren aquests resultats de les diferents reaccions catalítiques d'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid. En tots els casos s'emprà èter com a dissolvent, i 4 equivalents de fenilacetilè i dimetilzinc.





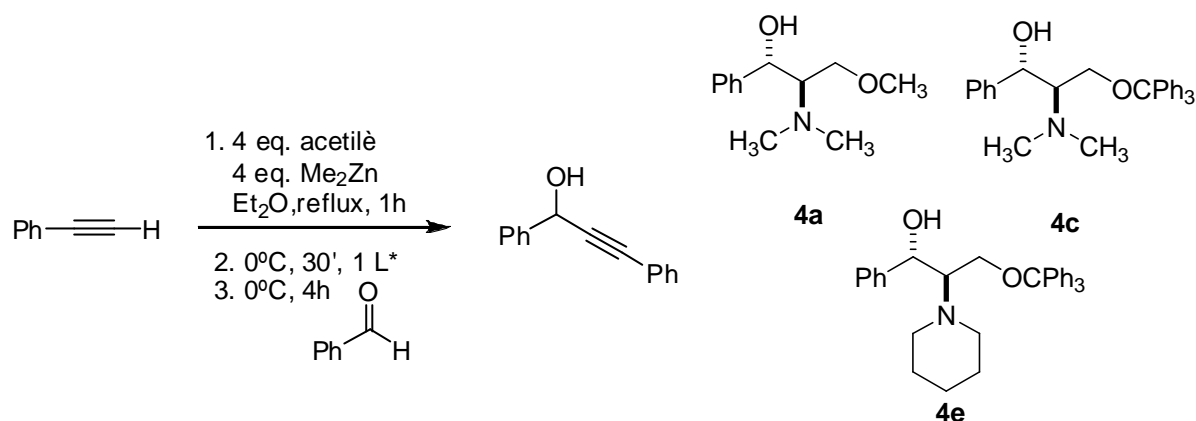
Entrada	T <sub>2</sub> /°C	L	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%	Configuració
1	25	32	83	9	S
2	0	29	92	7	R
3	0	30	Quantitativa	17	R
4	0	31	99	15	R
5	0	31	68	20	R

**Taula 6.** Reacció d'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid, catalitzada pels lligands 29-32.  
 a. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee es determina per HPLC.

En l'entrada 1 es mostra que el lligand 32 generava l'alcohol amb elevada conversió però baixa enantioselectivitat.

Comparant els diferents experiments (entrades 1-5) es pot comprovar que la majoria de lligands van generar alcohols propargílics amb conversions molt bones però les enantioselectivitats eren clarament més elevades amb altres lligands (taula 5).

En la taula 7 es recullen les diferents reaccions catalítiques d'addició de fenilacetilè sobre benzaldehid en presència de diferents lligands quirals (4a-4f), relacionats estructuralment amb **2e**, que havia donat millors resultats, i que permeten estudiar l'efecte dels substituents d'un lligand sobre els resultats de les reaccions catalítiques.



Entrada	L	Conversió/%	ee <sup>b</sup> /%	Configuració
1	4a	61	10	R
2	4c	66	29	R
3	4e	72	41	R

**Taula 7.** Reacció d'addició de fenilacetilè (4 equivalents) sobre benzaldehid, amb diferents lligands aminoalcohols realitzada en dietilèter. a. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee es determina per HPLC.

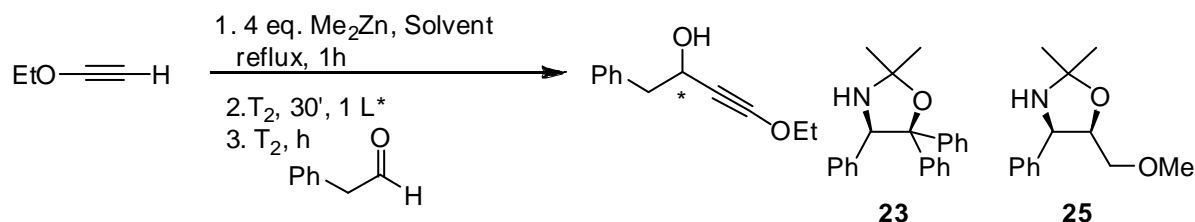
En la taula 7 es pot comprovar que els grups més voluminosos, tant la piperidina com el grup tritil, generaven conversions i enantioselectivitats més bones que els grups més petits, ja sigui dimetilamina o metil.

### Addicions d'etoxiacetilè a aldehyds.

Seguidament s'estudiaren també addicions asimètriques d'etoxiacetilè. Es tracta d'un reactiu comercial que, un cop addicionat a l'aldehyd, pot ser transformat en molts d'altres tipus de compostos. D'aquesta manera el potencial sintètic dels productes seria molt més gran que si només incorporés un alquí simple.

En la taula 8 es descriuen les diferents proves realitzades en la reacció d'addició asimètrica d'etoxiacetilè sobre fenilacetaldehyd, catalitzada per oxazolidines. Aquests lligands es van emprar perquè en el bibliografia s'havien observat casos en què aquests tipus de lligands actuaven com a bons catalitzadors en les reacció d'addició d'alquins sobre aldehyds. Aquests lligands es poden sintetitzar de forma fàcil a partir del aminoalcohols prèviament estudiats i es

decideix, per tant, sintetitzar les oxazolidines per tal de poder provar aquests lligands en reaccions asimètriques d'addició d'acetilens a aldehids.

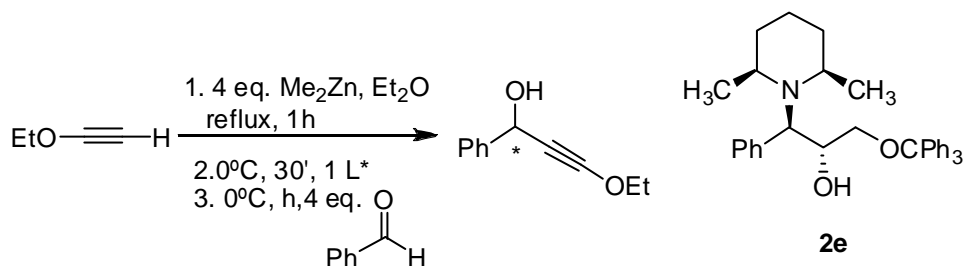


Entrada	L	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	25	Quantitativa	-13
2	23	99	4

**Taula 8.** Addició d'etoxiacetilè sobre fenilacetaldehid en presència de diferents lligands. a. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee es determina per HPLC.

Les proves preliminars realitzades amb aquests lligands indicaven que les conversions s'obtenien de forma quantitativa però que els alcohols propargílics es formaven amb enantioselectivitats molt baixes i, per tant, no es va continuar investigant en aquest sentit.

En la taula 9 es mostren els resultats de la reacció asimètrica d'addició d'etoxiacetilè sobre benzaldehid amb el lligand **2e**.



Entrada	temps/h	%Lligand	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	14	10	Quantitativa	-65
2	14	25	Quantitativa	-65
3	14	50	Quantitativa	-58
4	14	100	Quantitativa	-31
5	14	120	Quantitativa	-5
6	4	5	Quantitativa	-61
7	4	10	Quantitativa	-63
8	4	20	Quantitativa	-61
9	4	30	Quantitativa	-61
10	4	50	Quantitativa	-63

**Taula 9.** Addició d'etoxiacetilè sobre benzaldehid utilitzant **2e** i amb diferents percentatges d'aquests. a. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee es determina per HPLC.

En les entrades 1-5 es pot observar que l'enantioselectivitat de la reacció disminuïa a mesura que s'augmentava el percentatge de lligand en la reacció. Des del 10 fins al 50% de lligand, l'enantioselectivitat de la reacció disminuïa poc a poc, però en augmentar el percentatge d'aquest l'enantioselectivitat va disminuir més dràsticament. També es va demostrar que, de fet, la reacció s'acabava en 4 hores, amb resultats pràcticament idèntics a si es deixaven més temps (entrades 1-5 vs. 6-10). A més, es va comprovar que les enantioselectivitats pràcticament no variaven utilitzant del 5 al 50% de lligand.

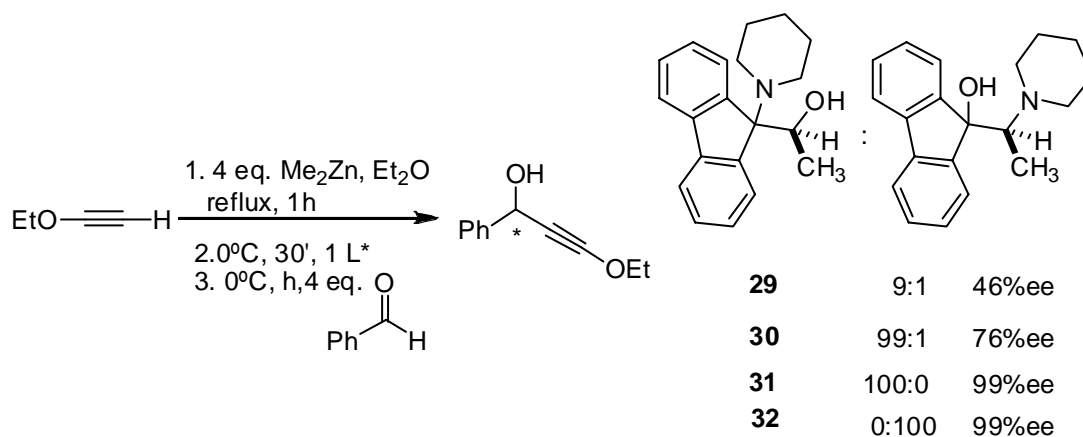
En la taula 10 s'estudien els resultats de la reacció asimètrica d'addició d'etoxiacetiè sobre benzaldehid amb el lligand **28**.

Entrada	temps/h	%Lligand	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	20	10	Quantitativa	-38
2	20	25	Quantitativa	-38
3	20	50	Quantitativa	-70
4	20	120	Quantitativa	-88

**Taula 10.** Addició d'etoxiacetilè sobre benzaldehid utilitzant el lligand **28** i amb diferents percentatges d'aquest. a. La conversió es determina per RMN de  $^1H$ ; b. ee es determina per HPLC.

En les primeres entrades es compara l'efecte del percentatge de lligand sobre els resultats de la reacció catalítica (entrades 1-4). Es va comprovar que el lligand **28** generava l'alcohol propargílic amb molt bones conversions en tots els casos. El percentatge de lligand influïa, però, en les enantioselectivitats, de forma que un augment en el percentatge de lligand provocava un augment important en l'enantioselectivitat.

També es van provar els lligands derivats d'un esquelet de fluorenil. En la taula 11 es mostren els efectes de diferents lligands (regioisòmers **29-32**) sobre la reacció d'addició asimètrica d'etoxiacetiè a benzaldehid.



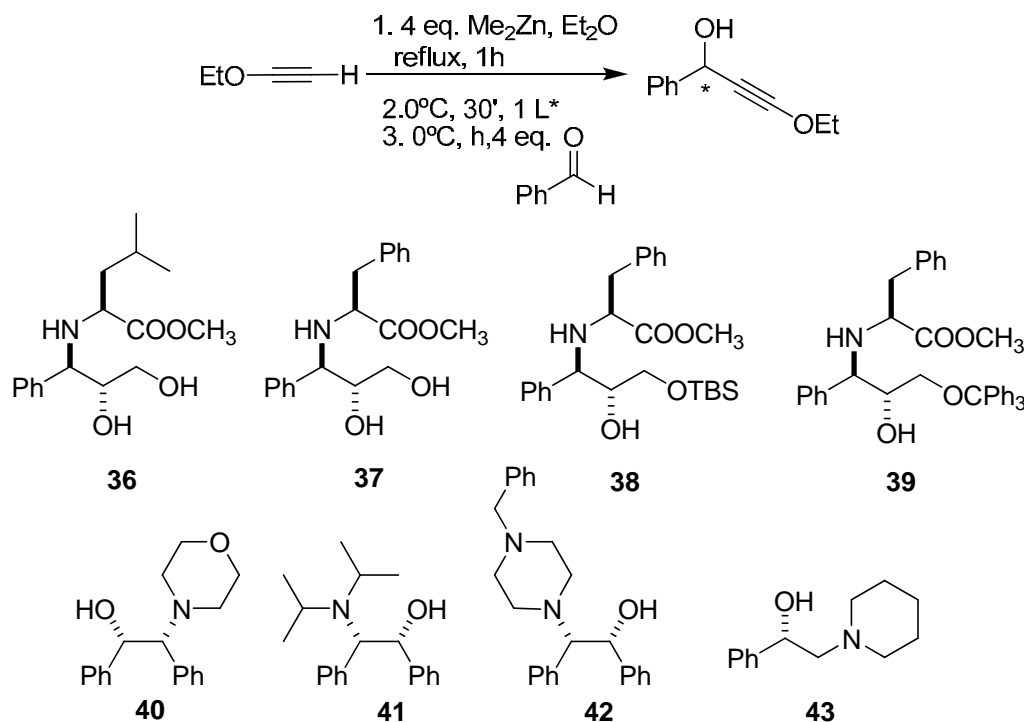
Entrada	temps/h	Lligand	%Lligand	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	20	29	10	71	-13
2	20	30	10	98	-35
3	20	31	10	Quantitativa	-34
4	20	31	20	Quantitativa	-18
5	4	32	10	Quantitativa	+2

**Taula 11.** Addició d'etoxiacetilè sobre benzaldehid utilitzant diferents catalitzadors i amb diferents percentatges d'aquests. a. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee es determina per HPLC.

La taula mostra que els lligands van generar elevades conversions en totes les entrades però baixes enantioselectivitats, sent el regioisòmer **31** el que mostrava millors resultats (entrada 7).

Les entrades 3 i 4 indiquen que l'augment del percentatge del lligand **31** també implicava una disminució en l'enantioselectivitat de la reacció.

Finalment es van assajar lligands, que es descriuran més ampliament en el capítol tercer d'aquesta tesi, provinents de l'obertura d'epòxids amb aminoesters (amb la qual cosa s'incorporaven nous estereocentres als lligands) i altres aminoalcohols provinents de l'obertura de l'òxid de trans-estilbè amb amines secundàries. En la taula 12 es mostren els efectes d'aquests lligands (**36-43**) sobre la reacció d'addició asimètrica d'etoxiacetilè a benzaldehid.



Entrada	temps/h	Lligand	%Lligand	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	20	36	10	47	-3
2	20	37	10	62	+12
3	20	38	10	Quantitativa	-5
4	14	40	2	Quantitativa	+7
5	14	41	12	Quantitativa	Racèmic
6	14	42	4	Quantitativa	+12
7	14	39	4	Quantitativa	+5
8	14	43	9	Quantitativa	+14

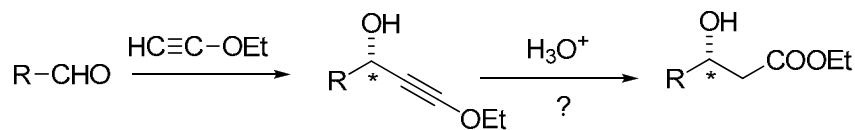
**Taula 12.** Addició d'etoxiacetilè sobre benzaldehid utilitzant diferents catalitzadors i amb diferents percentatges d'aquests. a. La conversió es determina per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee es determina per HPLC.

Es van provar una gran diversitat de lligands com a catalitzadors de la reacció d'addició asimètrica i els resultats van mostrar conversions quantitatives en la majoria dels casos i baixes enantioselectivitats. Es va demostrar que aquests lligands no eren bons catalitzadors per a reaccions asimètriques d'addició d'etoxiacetilè a benzaldehid.

La idea inicial per la que es va estudiar aquest procés era la de sotmetre l'alcohol propargílic resultant a hidròlisi selectiva de l'èter acetilènic.

Aquest procés, a priori senzill, podia permetre la preparació de  $\beta$ -hidroxiesters enantiomèricament enriquits i, es suposava, podia donar lloc a

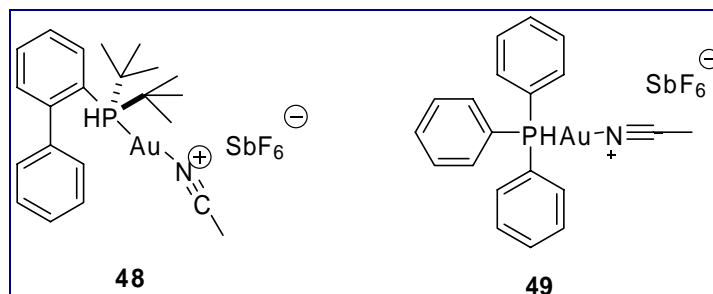
productes equivalents als de les reaccions aldòliques enantioselectives dels acetats (esquema 1).



**Esquema 1.** Preparació de productes equivalents als de les reaccions aldòliques a partir de β-hidroxiesters enantiomèricament enriquits.

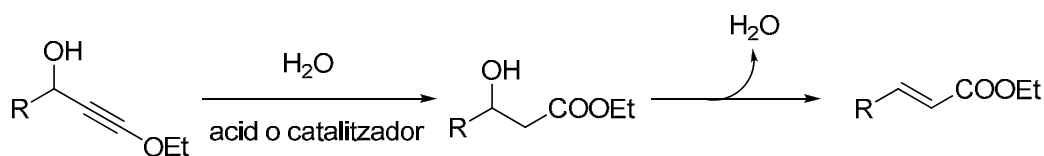
En aquest sentit es va realitzar un estudi en què es provaren diferents condicions per a aconseguir la hidratació d'etoxiacetilens i obtenir β-hidroxiesters. Es van utilitzar diferents:

- dissolvents com el THF, etanol, THF:aigua 1:1 o THF:metanol 1:1
- additius en la reacció com àcid clorhídric a diferents concentracions, àcid trifluoroacètic amb sílice, àcid paratoluensulfònic amb sílice
- catalitzadors com el sulfat de coure hidratat<sup>1</sup> i catalitzadors d'or<sup>2</sup> (figura 2) cedits pel grup del Dr. Echavarren, que disminueixen la densitat electrònica del triple enllaç i el fan susceptible d'atac per part de l'aigua.<sup>3,1</sup>



**Figura 2.** Catalitzadors d'or utilitzats com a catalitzadors en reaccions d'hydratacions d'alquins.

En tots els casos es va observar una mescla de productes α,β-insaturats amb el corresponent alcohol propargílic o el corresponent producte d'hydratació. La hidratació dels alcohols propargílics és difícil d'aturar en la forma de β-hidroxiester, ja que la reacció evoluciona fàcilment als productes α,β-insaturats per deshidratació de l'alcohol quiral (esquema 2). Per a evitar aquesta evolució a ester α,β-insaturat es prepararen diferents substrats protegits (amb grups èter benzílic, silílic i acetat) però cap d'ells va servir per evitar l'aparició d'aquests productes α,β-insaturats.<sup>4</sup>



**Esquema 2. Hidratació d'alcohols propargílics etoxiacetilènics.**

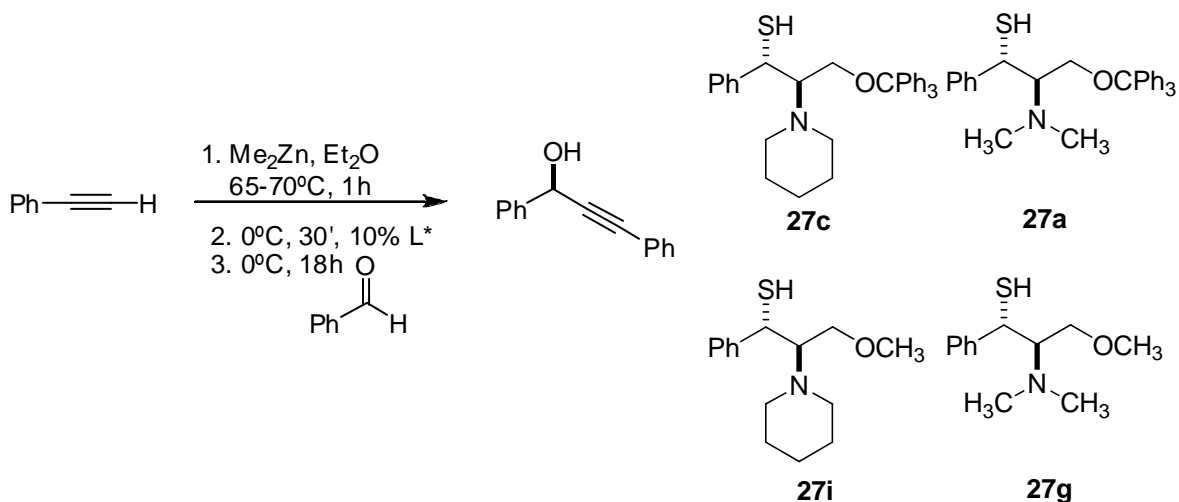
L'obtenció de  $\beta$ -hidroxiester no es va poder optimitzar en cap de les condicions de reacció provades ja que la formació dels productes  $\alpha,\beta$ -insaturats, facilitats per la natura carbocatiònica de l'intermedi de reacció, no es va poder eliminar.

De tot el que s'ha comentat fins ara es pot extreure que la reacció asimètrica es donava amb molt bones conversions en tots els casos i eren les enantioselectivitats les que calia estudiar més a fons, ja que el seu comportament depenia molt del tipus de lligand i del percentatge d'aquest que es posava en la reacció. En cap cas, però, s'havien assolit enantioselectivitats molt elevades. Es comprova que les reaccions d'addició enantioselectiva amb etoxiacetilens no generaven resultats molt bons i, a més, les hidratacions dels corresponents alcohols propargílics no són eficients. Els aminoalcohols eren lligands amb un comportament interessant, però es va pensar en altres lligands que poguessin tenir grups més polaritzables (com ara els aminotiols) i que permetessin que la coordinació del lligand fos més forta, i es poguessin millorar, així, els resultats en l'enantioselectivitat. Tot seguit es detallen els resultats obtinguts en l'avaluació de  $\beta$ -aminotiols modulars en aquestes reaccions.

### **3.1.b. Addicions asimètriques d'alquínzilzinc catalitzades per aminotiols**

Amb aminotiols es realitzaren una sèrie de proves per tal de veure quins eren els millors lligands per a les addicions d'acetilens terminals a aldehids. Com a reacció estàndard s'emprà l'addició de fenilacetilè a benzaldehyd en presència de  $ZnMe_2$ . En la taula 13 es mostren els efectes dels aminotiols utilitzats com a lligands en la reacció asimètrica d'addició de fenilacetilè a benzaldehyd.





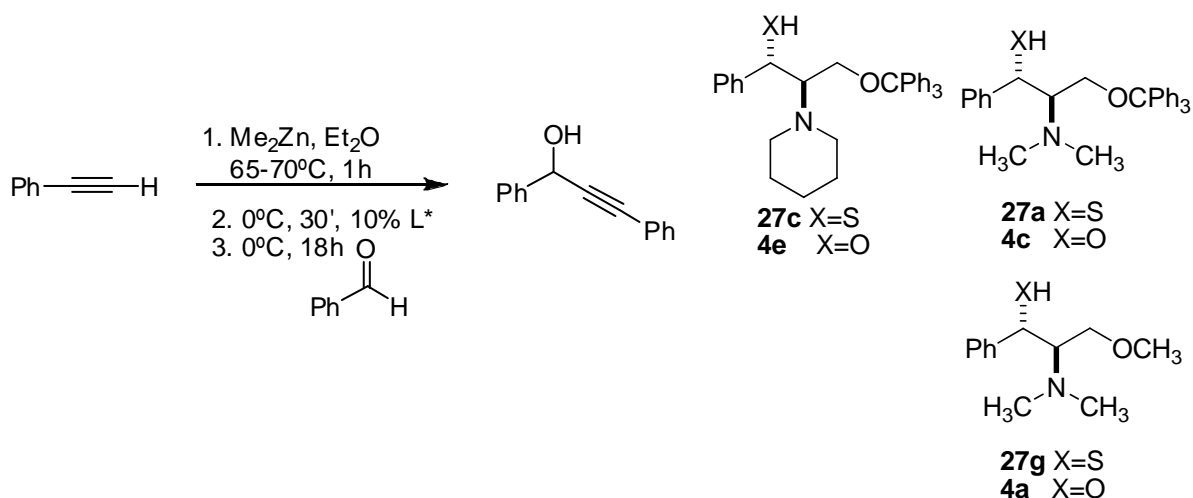
Entrada	Lligand	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1	27c	92	86
2	27a	90	71
3	27i	92	73
4	27g	36	67

**Taula 13.** Addició catalítica enantioselectiva de fenilacetilè sobre benzaldehid amb diferents aminotiols com a catalitzadors. a. Conversió es determinada per RMN de  $^1\text{H}$ ; b. ee determinat per HPLC.

En la taula 5 es pot comprovar com els aminotiols generaren els alcohols propargílics amb bones conversions i enantioselectivitats en la majoria dels casos (entrades 1-3). Analitzant detingudament els resultats es pot observar que el grup tritil en la molècula generava alcohols propargílics amb una enantioselectivitat més elevada que el grup metil (entrades 1 i 3 en front la 2 i 4). De la mateixa manera, el grup piperidina generava major enantioselectivitat que el grup dimetilamino. Per tant, es pot concloure que els grups més voluminosos permetien obtenir alcohols propargílics amb una enantioselectivitat més alta que els grups menys voluminosos. Sembla ser, per tant, que l'enantioselectivitat augmentava degut a l'efecte de l'impediment estèric prop del grup amino.

Després de veure els resultats amb aminotiols i aminoalcohols, es podien comparar estructures anàlogues per tal de comprovar quins efectes electrònics s'introdueien en canviar la natura d'un dels àtoms coordinants, O o S.

En l'esquema 2 es mostren una sèrie d'aminotiols i d'aminoalcohols anàlegs i la reacció en la qual es proven.



**Esquema 2. Relació dels aminotiols i aminoalcohols utilitzats en la reacció d'addició de fenilacetil·l a benzaldehid.**

L'efecte de la presència del sofre sobre la conversió de la reacció, es pot comprovar en la figura 3, on s'observava un efecte clar de la presència d'un grup coordinant més polaritzable i menys electronegatiu en l'estructura del lligand. La gràfica mostra com les conversions dels aminotiols (**27c** i **27a**) eren més elevades que les corresponents a les dels aminoalcohols (**4e** i **4c**), en dos dels tres casos. A més, es demostrava que els substituents més voluminosos generaven millors conversions, tant amb els lligands aminotiols com amb el aminoalcohols.

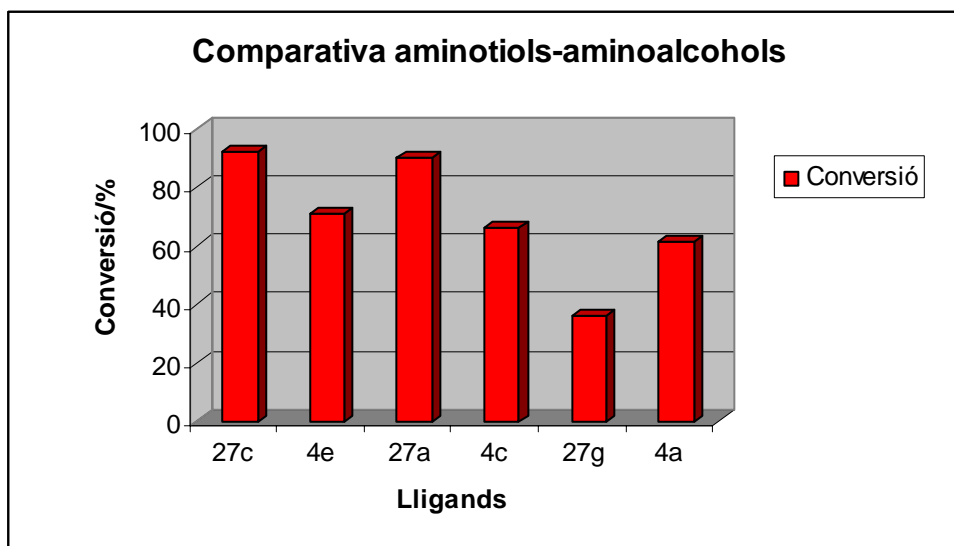


Figura 3. Conversions generades en les addicions d'acetilens pels aminotiols i els aminoalcohols descrits en l'esquema 1.

En la figura 4 es mostren els efectes dels diferents lligands sobre les enantioselectivitats de les reaccions.

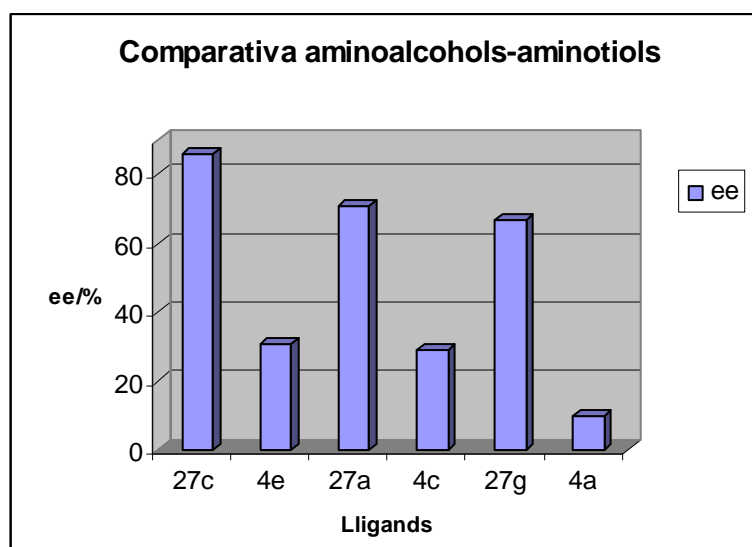
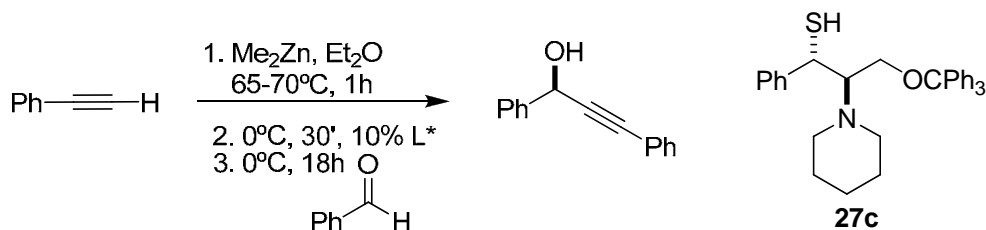


Figura 4. Enantioselectivitats generats en les addicions d'acetilens pels aminotiols i els aminoalcohols descrits en l'esquema 1.

La gràfica demostrava que els aminotiols (**27c**, **27a** i **27g**) generaven enantioselectivitats molt més elevades que els corresponents aminoalcohols (**4e**, **4c**, **4a**). En tots els casos estudiats es repetia aquesta observació i es demostrava que els substituents més voluminosos generaven millors enantioselectivitats, ja fos amb els

l·ligands aminotiols o amb el aminoalcohols. Segurament es devia al fet que el sofre és un àtom més polaritzable que l'oxigen, la qual cosa modificava les característiques de la coordinació dels l·ligands amb el zinc i, per tant, la coordinació del catalitzador. Aquest fet diferencial permetia que l'aminotiol fos un l·ligand que, en les mateixes condicions experimentals, generés alcohols propargílics amb enantioselectivitats i conversions més elevades que els corresponents aminoalcohols.

Es va intentar optimitzar una mica més la reacció tot modificant el dissolvent i la temperatura. En la taula 14 es mostren els resultats d'aquesta optimització de condicions experimentals en les addicions de fenilacetilè a benzaldehid, en presència del l·ligand **27c**.



Entrada	Solvent	T(°C)	Conversió(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b</sup>
1	Et <sub>2</sub> O	0°C	93	87
2	Et <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	0°C	Quantitativa	79
3	Et <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	0°C	82	87
4	Toluè	0°C	Quantitativa	81
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C	98	51
6	Et <sub>2</sub> O	25°C	91	89
7	Et <sub>2</sub> O	-10°C	78	86
8	Et <sub>2</sub> O	-20°C	54	86

**Taula 14.** Optimització de condicions experimentals en l'addició de fenilacetilè a benzaldehid utilitzant el l·ligand **27c**. a. La conversió es determina per RMN <sup>1</sup>H; b. ee es determina per HPLC; c. Reacció 10 vegades més concentrada; d. Reacció doble diluïda.

Les conversions eren elevades en la majoria dels casos i es podia observar que l'augment de la temperatura provocava un augment en la conversió, amb el mateix temps de reacció. Les entrades 1 i 6 mostraven les condicions en què es van obtenir una majors enantioselectivitat, mantenint conversions elevades. Les condicions de reacció que es consideraren òptimes implicaven la utilització d'èter dietílic com a dissolvent de la reacció, la formació del complex catalític a reflux de èter dietílic i la realització de la reacció d'addició de l'acetilè sobre l'aldehid a 0°C (entrada 1) i a 25°C (entrada 6).

En la taula 15 es mostren els resultats de les addicions de diferents acetilens a diversos aldehids, en presència del lligand **27c**, de forma que es pot estudiar l'efecte dels diferents substrats en la reacció.

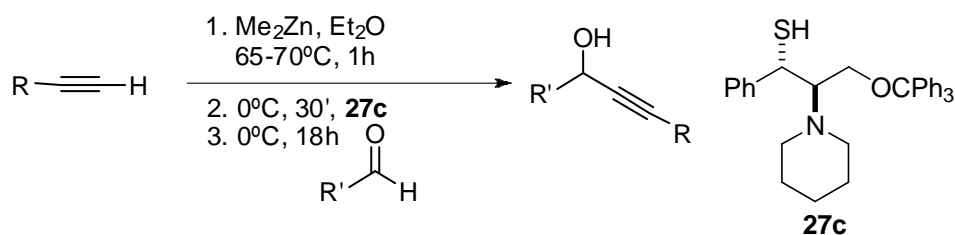
En aquest última taula es podia comprovar que els substrats tenien un efecte important sobre les condicions de reacció, ja que els resultats canviaven molt treballant en les mateixes condicions de reacció i sota l'efecte del mateix lligand.

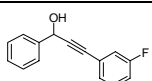
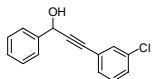
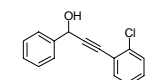
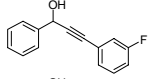
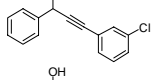
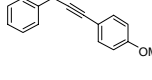
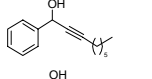
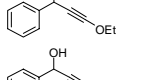
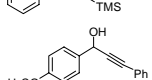
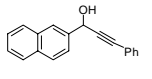
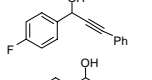
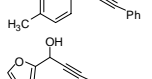
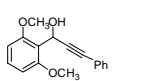
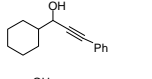
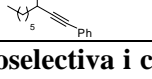


En primer lloc es va estudiar l'efecte de diferents acetilens sobre la reacció catalítica. Els acetilens que generaven millors enantioselectivitats quan incorporaven substituents aromàtics amb grups electroatracients (fluor o clor) en posicions orto o para (entrades 1-5).

Els acetilens alifàtics presentaven menors enantioselectivitats, sobretot aquells que posseïen grups etoxi o trimetilsilil (entrades 7-9).

S'estudià, també, l'efecte dels diferents aldehids sobre la reacció asimètrica. La presència d'un aldehid molt impedit com el 2,6-dimetoxibenzaldehid provocava que els resultats de les reaccions fossin baixos, tant a nivell de conversió com d'enantioselectivitat (entrada 16). Segurament es deu al fet que l'aproximació era molt més difícil en aquests casos, ja que la presència dels grups en les posicions orto (propers al nucli de la reacció) dificultava l'aproximació del reactius.

**Capítol 2- Addició d'acetilens terminals a aldehyds amb  $R_2Zn$**



Entrad a	Producte	Conversió <sup>a</sup> /%	ee <sup>b</sup> /%
1		95	83
2		Quantitativa	84
3		98	86
4		66(52)	89
5		37(37)	86
6		85	66
7		64	54
8		93	27
9		52	26
10		29	90
11		64	85
12		75	77
13		72	71
14		70	67
15		30	9
16		93	43
17		Quantitativa	46

**Taula 16.** Addició enantioselectiva i catalítica de diferents acetilens sobre diferents aldehyds.  
 a. La conversió es determina per RMN de  $^1H$ ; b. ee es determina per HPLC.

Els aldehids aromàtics permeten preparar els alcohols propargílics amb bones conversions però amb enantioselectivitats mediocres (entrada 17).

Per tant, els millors resultats s'obtingueren amb benzaldehid i acetilens aromàtics, que generaven les millors enantioselectivitats i molt bons rendiments.

### **3.1.c. Conclusions**

Després d'haver avaluat una gran quantitat de lligands amb diferents característiques i substituents de volums i electronegativitats molt diversos: aminoalcohols amb diferents regioquímiques i esteroquímiques, oxazolidines i aminotiols. En tots aquests lligands s'ha estudiat la capacitat de catalitzar les reaccions asimètriques d'addició d'acetilens terminals sobre aldehids. Durant el projecte de recerca s'ha arribat a veure que els aminotiols són els lligands que catalitzen millor les reaccions, generant les millors enantioselectivitats amb els millors rendiments. Entre els lligands provats, el lligand que conté els grups tritil i piperidina en la seva estructura (**27c**) és el que genera millors resultats. Per aquesta raó s'ha provat aquest lligand en l'addició de diferents acetilens terminals sobre diferents aldehids i es pot concloure que els alcohols propargílics que genera s'arriben a obtenir amb bones enantioselectivitats i molt bons rendiments.

### 3.1.d. Bibliografia

1. Izumi, Y. *Catalysis Today* **1997**, 33, 371-409.
2. a) Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Mol. Cat. A-Chem.* **2004**, 212, 35-42. b) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int.Ed.* **1998**, 37, 1415-1418. c) Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am.Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925-11935. d) Contel, M.; Jimenez, J.; Jones, P. G.; Laguna, A.; Laguna, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 2515-2518. e) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729-3731. f) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4237. g) Thiele, C. M.; Mitchell, T. N. *Eur. J. Org. Chem.*
3. a) Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2060-2062. b) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5791-5796. c) Aboulaala, K.; Goux-Henry, C.; Sinou, D.; Safi, M.; Soufiaoui, M. *J. Mol Cat.A-Chem.* **2005**, 237, 259-266.
4. Imagawa, H. A., Yumiko ; Takano,Hiroto; Hamagaki,; Hitomi; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2006**, 48, 447-450.

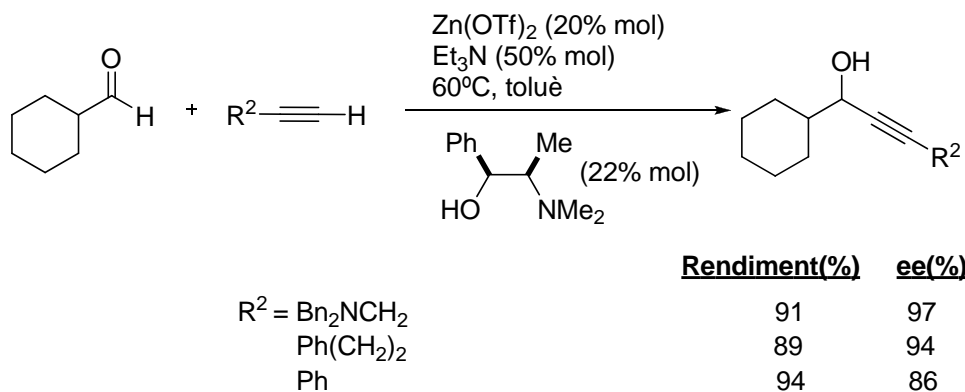


### 3.2. Addicions utilitzant triflat de zinc.

#### 3.2.a. Addicions asimètriques d'alquins catalitzades per aminoalcohols

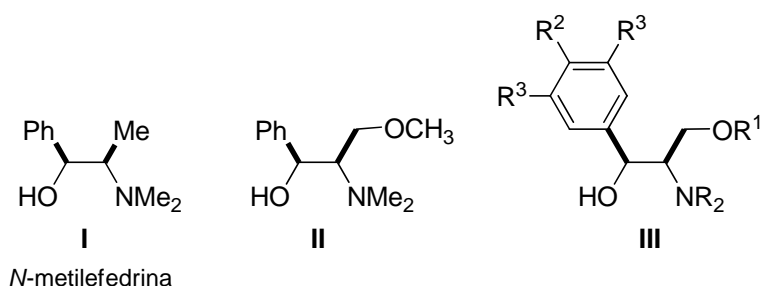
En les addicions d'acetilens per a formar alcohols propargílics s'utilitzaven, molts cops, mètodes de síntesi que requerien la preparació de substrats inicials, perquè no existien els alquins terminals metal·lats (que continguin estany, bor o zinc) fàcilment accessibles comercialment. A més, molts d'aquests mètodes utilitzaven una gran quantitat de reactius organometàl·lics (de zirconi, titani, magnesi, liti, silici, bor o estany) per tal de dur a terme la reacció de preparació d'alcohols propargílics de forma enantioselectiva.<sup>1</sup> La utilització de triflat de zinc per a formar els alquinilzinc in situ permet generar de forma simple aquest reactiu, gràcies a l'acidesa dels acetilens terminals, en un sol pas. De totes formes, en una primera instància es realitzaven les addicions d'alquins terminals sobre aldehyds en presència de triflat de zinc(II) de forma no catalítica, o sigui, que s'utilitzaven de forma estequiòmetrica tots els reactius presents en la reacció.<sup>2</sup> En les primeres proves per tal de realitzar aquesta reacció de forma catalítica el "turnover" era molt baix, fet que s'atribuïa a la existència d'una barrera cinètica que impedeix la protonació del primer alcòxid de zinc que es forma. Aquest problema es va resoldre duent a terme la reacció a 60°C, de forma que s'aconseguia realitzar les reaccions d'addició d'acetilens terminals sobre aldehyds de forma catalítica en presència de triflat de zinc(II).<sup>1a</sup>

Un dels lligands més eficients en la síntesi d'alcohols propargílics ha estat la N-metilefedrina, que ha generat alcohols propargílics amb elevades enantioselectivitats i altes conversions.



**Esquema 1.** Síntesi asimètrica d'alcohols propargílics utilitzant triflat de zinc i N-metilefedrina, com a catalitzador de la reacció.<sup>1a</sup>

És interessant, per tant, modificar la *N*-metilefedrina per tal de veure quins són els efectes sobre l'enantioselectivitat de canviar certs grups funcionals d'aquest lligand utilitzat en catàlisi enantioselectiva. Ja que els aminoalcohols sintetitzats en aquest treball són totalment modulars, és de gran interès provar els lligands modulars anàlegs a la *N*-metilefedrina que tinguin diferents substituents (figura 1).

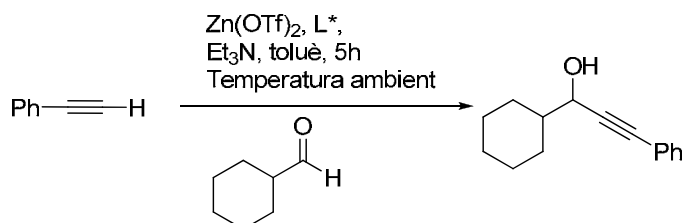


**Figura 1.** *N*-metilefedrina i aminoalcohols modulars anàlegs que modifiquen diferents grups funcionals de la molècula.

Es pot veure com l'estructura dels lligands sintetitzats en aquest treball és molt similar a la de l'*N*-metilefedrina (figura 1, estructura I). L'avantatge d'aquest lligands rau en la modularitat inherent al mètode de síntesi de les mateixes i que incorpora nous grups funcionals en la molècula (figura 1, estructura III). La variació més gran introduïda en l'estructura radica en el grup èter que substitueix un grup alquil, i que pot modificar la coordinació dels lligands al metall i variar l'activitat dels catalitzadors en les reaccions d'addició d'acetilè sobre aldehyds.

És molt interessant, per tant, observar l'efecte d'aquests lligands sobre la reacció d'addició d'acetilens catalitzada per aminoalcohols.

En un primer moment, es realitzà una sèria d'experiments amb diferents lligands per tal de comprovar l'efecte dels diferents aminoalcohols sobre uns mateixos substrats i en les mateixes condicions de reacció (taula 1). Els diferents lligands quirals que s'han utilitzat com a lligands en la reacció d'addició d'acetilens terminals sobre aldehyds es mostren a la figura 2.



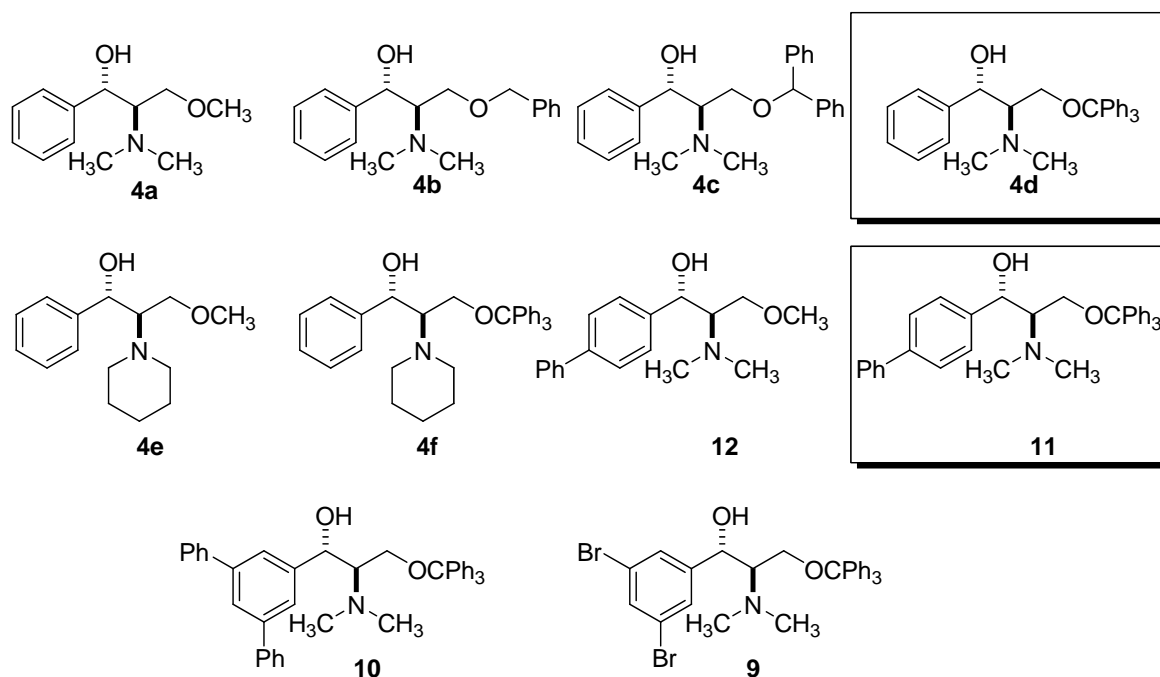
Entrada	Lligand	Conversió /% <sup>a</sup>	ee/% <sup>b</sup>
1	4a	83	77 <sup>b</sup>
2	4b	n.d.	
3	4c	50	79
4	4d	54	84
5	4e	38	11
6	4f	39	9
7	12	44	n.d.
8	11	60	87
9	10	52	12
10	9	15	29

**Taula 1.** Reacció d'addició de fenilacetilè a ciclohexilcarboxaldehid en presència de diferents lligands quirals. a. La conversió es determina per RMN de <sup>1</sup>H; b. ee es determina per HPLC.

En la taula 1 s'observa que tant l'enantioselectivitat com la conversió de la reacció depenen molt de l'estructura d'aquests lligands, ja que els valors varien molt en funció dels substituents que formen part dels catalitzadors.

En un experiment a major dilució (x4) , augmentava lleugerament l'enantioselectivitat (82%) però disminuïa molt la conversió (26%).

Es pot comprovar l'efecte dels diferents lligands sobre la reacció (taula 1) però també es pot veure l'efecte que comporta el fet de canviar condicions experimentals.



**Figura 2. Aminoalcohols utilitzats com a catalitzadors en l'addició enantioselectiva d'acetilens terminals sobre aldehids.**

La disminució de la conversió es pot explicar ja que la probabilitat de que es trobin les molècules de reactiu en un medi més diluït és molt més baixa que en un medi més concentrat. La conversió en aquest cas es podria millorar en el cas d'augmentar el temps de reacció. L'enantioselectivitat, per un altre costat, segueix un creixement gradual quan es passa d'una dissolució més concentrada a una més diluïda, portant a pensar que les condicions més diluïdes permeten la formació d'un catalitzador més estereoselectiu, de manera que el camí de reacció asimètric està afavorit respecte una reacció asimètrica, no catalítica o catalitzada per un complex menys eficient.

Pel que fa a l'efecte dels diferents substituents que contenen els lligands aminoalcohol d'estructura comú, es pot veure com afecten als resultats de les reaccions. Els substituents en el grup èter afecten de forma que com més voluminós és el substituent més gran és l'enantioselectivitat (amb excepció del grup benzil, potser per la mobilitat d'aquest substituent que no té una estructura tan rígida com poden tenir els grups benzhidril o tritil), i disminueix la conversió (entrades 1 i 4-6). Pel que fa a el volum del grup amina, la influència que aporta un grup voluminós és negativa, mentre que un grup petit (com la dimetilamina)

millora tant la conversió com l'enantioselectivitat de la reacció catalítica d'addició de fenilacetilè terminals sobre ciclohexilcarboxaldehid (entrades 2 i 7, 6 i 8). L'efecte d'aquest grup es pot comprovar que és bastant gran, ja que els enantioselectivitats disminueixen de l'ordre del 70-80% fins a un 10%, mentre les conversions passen d'un 92-54% a un 38-39%. D'aquí es dedueix la importància dels grups funcionals que conté la molècula i el gran efecte que tenen aquests grups sobre la coordinació del lligand i, per tant, sobre les enantioselectivitats i conversions de les reaccions realitzades.

Una altra característica que s'estudia correspon a la introducció de substituents en el grup aromàtic, sigui en la posició para com en les posicions meta. La introducció d'un grup fenil en la posició para de dos estructures provoca efectes diferents. Per un costat, la disminució de la conversió en l'estructura que conté els substituents més petits (10), com es pot observar comparant les entrades 2 i 9. Per un altre costat, es pot veure que es produeix una petita millora en la conversió i l'enantioselectivitat de l'estructura amb l'èter tritilat (11), com es pot comprovar comparant les entrades 6-10.

Si en les comparacions ens referim a les modificacions en les posicions meta en el grup aromàtic, es pot comprovar que tant els substituents aromàtics com els electroattractors generen unes enantioselectivitats molt més baixes que en els lligands anàlegs no substituïts (entrades 6 i 11, 6 i 12). Les conversions disminueixen molt més en el cas de tenir els substituents bromo en la molècula que en el cas dels fenils. De totes formes, i de manera general, cal assegurar que els aminoalcohols amb un grup aromàtic substituït en para generen millors les millors enantioselectivitats. Els resultats són millors que en els casos d'aminoalcohols amb grups aromàtics no substituïts o que amb els lligands amb un grup aromàtic meta disubstituït.

A la vista que els nostres lligands que eren tan semblants estructuralment a la N-metilefedrina però els resultats que generaven eren molt pitjors, el nostre mètode experimental es va contrastar utilitzant N-metilefedrina com a lligand quiral i es va poder comprovar que aquest lligand generava els alcohols propargílics amb 98% d'excés enantiomèric i conversió quantitativa.

A nivell pràctic, però el lligand més fàcilment sintetitzable i que produeix millors resultats d'enantioselectivitat és el lligand 4d amb un 84% d'ee. Aquest tipus de lligands, però, mostren conversions i enantioselectivitats més baixes que els produïts per l'*N*-metilefedrina. Es pot pensar que l'efecte de la introducció d'un grup èter en el lligand, substituint un H del grup metil, provoca que la seva coordinació sigui diferent i generi, per tant, un entorn en el qual l'alcohol propargílic es forma amb excés enantiomèric més baix, i inclús amb una menor conversió. El lligand 4d, es provà seguidament com a catalitzador amb un grup diferent d'acetilens terminals per tal de veure com afecta el canvi de reactiu en la conversió i l'enantioselectivitat (taula 2).

Reaction conditions:  $\text{Zn(OTf)}_2$ , **4d**,  $\text{Et}_3\text{N}$ , toluè, 5h, Temperatura ambient

Entrada	Producte	Conversió <sup>a</sup> /%	ee/% <sup>b</sup>
1		54	84
2		69	77
3		23	75
4		51	53
5		10	85

Taula 2. a. La conversió es determina per RMN de derivats de 2,5-dinitrobenzoil <sup>1</sup>H; b. ee es determina per HPLC de derivats dels productes amb grups dinitrobenzaldehyd que incorporen a les molècules la propietat d'una elevada absorció a  $\lambda = 254$ , que les molècules no presenten per sí mateixes.

En el cas d'allargar la cadena alifàtica de l'acetilè, l'enantioselectivitat es manté inalterable mentre que la conversió disminueix (entrades 1 i 2).

Els grups silil introduïts en l'acetilè disminueixen la conversió de forma significativa, mentre que l'enantioselectivitat roman pràcticament inalterada (entrades 1 i 3).

La introducció de dos grups èter sobre la cadena alifàtica de l'acetilè genera resultats pitjors tant a nivell d'enantioselectivitat com de conversió (entrades 1 i 4).

Finalment, el fet d'introduir un alcohol terciari, amb els metils generant un cert volum en l'acetilè, permet obtenir el producte amb un millor excés enantiomèric, arribant a millorar fins un 8% d'enantioselectivitat, a costa d'una important disminució de la conversió (entrades 1 i 5). En aquest últim cas els resultats es podrien explicar per la influència del grup voluminós introduït en l'acetilè, que permet formar un entorn quiral amb cares més diferenciades, de forma que millora l'enantioselectivitat, mentre que empitjora l'aproximació dels reactius, de forma que disminueix la conversió.

Es pot concloure, per tant, que les addicions catalítiques d'acetilens terminals sobre aldehids per a generar alcohols propargílics quirals són sensibles a les diferents substitucions que presentin els aminoalcohols (grups èter, amina i aromàtics) i dels substrats amb què la reacció es du a terme. Aquest factors afecten tant a la conversió com a l'enantioselectivitat de la reacció, generant els alcohols propargílics amb millors o pitjors resultats depenent dels casos.

### **3.2.b. Conclusions**

Durant l'estudi del procés de síntesi d'alcohols propargílics catalitzada per aminoalcohols en presència de triflat de zinc s'ha observat que el lligand que genera millors resultats és aquell que conté un grup aromàtic para substituït (11), un grup dimetilamino i un grup tritil. Les enantioselectivitat generades per aquest lligand són similars a les generades pel lligand 4d, que es sintetitza de forma més simple, i que es prova en la preparació de diversos alcohols propargílics quirals.

Els resultats en aquesta línia són enantioselectivitats de mitjes a bones i rendiments mitjos i baixos.

Els aminoalcohols d'estructura anàloga a la *N*-Metilefedrina no permeten assolir els bons resultats que presentaven les reaccions catalitzades per aquest lligand.

### 3.2.c. Bibliografia

1. a. Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688.  
b. Mukaiama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 447. c. Tombo, G.M.R.; Didier, E.; Loubinoux, B. *Synlett*, **1990**, 547.
2. a. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## CAPÍTOL 3

**Isòsters peptídics**  
**Reaccions de transferència d'hidrogen**  
**Cianosililació de grups carbonil**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## **1. Introducció.**

### **1.1. Isosterisme.**

Els grups isostèrics són aquells que en substitueixen d'altres amb propietats físiques i químiques similars però que permeten modelar algunes característiques concretes de la molècula o del compost que conté aquests grups. La utilització de l'isosterisme, per tant, ha permès una gran quantitat d'aplicacions al llarg dels anys, com ara modificar lleugerament les propietats electròniques o el volum d'un àtom o grup d'àtoms, entenent d'aquesta manera que els grups isostèrics són aquells que presenten propietats físiques i químiques similars les del grup original.

De grups isostèrics se'n troben una gran varietat de descrits, gran quantitat d'isòsters de diferents estructures. La majoria de les estructures sobre les que s'estudia l'isosterisme són molècules actives sobre alguns processos químics que es produeixen en el cos humà i que permeten aprofundir en l'estudi de l'efecte de diferents compostos sobre els processos fisiològics.

Els coneguts com a bioisòsters són aquelles estructures que s'obtenen després de successives modificacions racionals i que s'utilitzen en química medicinal. Una de les primeres utilitats d'aquests compostos es troba en la substitució dels compostos de plom per a poder aconseguir agents clínics que siguin iguals d'efectius però que presentin menys efectes secundaris.

El fet que els grups de bioisòsters produeixin efectes biològics similars es deu a la similitud de les propietats físicoquímiques.

Un dels primers estudis sobre la modificació dels compostos amb plom va ser publicat per Langmuir, on s'estudien les semblances en les propietats físicoquímiques d'àtoms, grups d'àtoms, radicals i molècules.<sup>1</sup> En les investigacions identifica 21 grups d'isòsters (taula 1) comparant les similituds entre diferents molècules com el nitrogen molecular i el monòxid de carboni o l'òxid de dinitrogen i el diòxid de carboni.

La definició d'isòster que s'extreu del treball indica que són aquells compostos o grups d'àtoms que tenen el mateix nombre i estructura electrònica.

Isòsters	
<b>1</b> H <sup>-</sup> , He, Li <sup>+</sup>	<b>12</b> NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , O <sub>3</sub>
<b>2</b> O <sub>2</sub> <sup>2-</sup> , F <sup>-</sup> , Ne, Na <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Al <sup>3+</sup>	<b>13</b> HF, OH <sup>-</sup>
<b>3</b> S <sup>2-</sup> , Cl <sup>-</sup> , A, K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	<b>14</b> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
<b>4</b> Cu <sup>+</sup> , Zn <sup>2+</sup>	<b>15</b> ClO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , PO <sub>3</sub> <sup>3-</sup>
<b>5</b> Br <sup>-</sup> , Kr, Rb <sup>+</sup> , Sr <sup>2+</sup>	<b>16</b> SO <sub>3</sub> , PO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
<b>6</b> Ag <sup>+</sup> , Cd <sup>2+</sup>	<b>17</b> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub> <sup>2-</sup> , P <sub>2</sub> O <sub>6</sub> <sup>4-</sup>
<b>7</b> I <sup>-</sup> , Xe, Cs <sup>+</sup> , Ba <sup>2+</sup>	<b>18</b> S <sub>2</sub> O <sub>7</sub> <sup>2-</sup> , P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> <sup>4-</sup>
<b>8</b> N <sub>2</sub> , CO, CN <sup>-</sup>	<b>19</b> SiH <sub>4</sub> , PH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
<b>9</b> CH <sub>4</sub> , NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	<b>20</b> MnO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , CrO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
<b>10</b> CO <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> O, Na <sup>-</sup> , CNO <sup>-</sup>	<b>21</b> SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , ASO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
<b>11</b> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	

**Taula 1.** Grups de molècules considerades com a isòsters després d'estudiar les seves característiques físiques i químiques.

La preparació d'aquests grups de bioisòsters es basa en la substitució d'un àtom o grup d'àtoms. Algunes de les substitucions més utilitzades són la substitució d'hidrogen per fluor, d'un grup hidroxil pels grups amino o tiol.

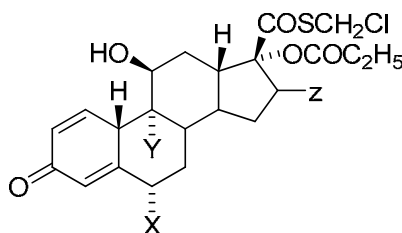
### 1.1.1. Substitucions d'hidrògens per fluorurs.

Aquestes substitucions són utilitzades habitualment degut a les similituds existents entre aquests dos àtoms, tant a nivell de paràmetres estèrics com a radi de Van der Waal's. La diferència principal que es pot trobar entre les característiques d'aquests àtoms es basa en la diferent electronegativitat que presenten els àtoms. És ben conegut que el fluor té una electronegativitat<sup>2</sup> molt major que l'hidrogen i són aquestes característiques individuals les que permeten als diferents àtoms produir efectes farmacològics diferents en les molècules en les quals l'hidrogen ha estat substituït pel fluor. Aquests efectes es poden traduir en una variació en la interacció de la molècula amb receptors biològics o amb enzims.

Un altre efecte que es pot associar a la presència de fluor en la molècula és la l'efecte de ressonància, ja que el fluor pot compartir algun parells d'electrons lliures.

Alguns exemples de medicaments en les quals es duen a terme aquest tipus d'intercanvis atòmics que permeten la regulació de l'activitat dels medicaments

gràcies a la utilització d'isòsters són alguns agents antiinflamatoris anàlegs als del corticosteroid<sup>3</sup> o algun antineoplàsic.<sup>4, 5, 1b</sup>



**Figura 1.** Estructura derivada de corticosteroide sobre la qual s'estudien els efectes de la substitució de grups hidrogen per fluorurs sobre l'efecte antiinflamatori del medicament.

Hi ha altres substitucions de grups, com ara l'intercanvi de grups hidroxil i amina, que són molt utilitzades per a preparar isòsters.

### 1.1.2. Substitucions amina i hidroxil

Hi ha diverses raons que permeten que l'intercanvi entre els grups amina i hidroxil generi isòsters que es poden utilitzar en el desenvolupament de diversos agents farmacològics actius. Entre d'altres, intervenen els fets que siguin grups atòmics amb una mida similar i que els seus grups poden actuar com a donadors i com a acceptors d'hidrogen.<sup>6</sup>

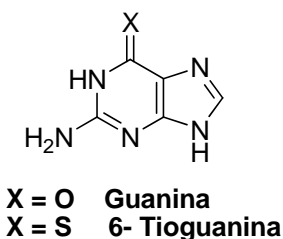
A més, existeixen tautomeritzacions: el grup hidroxil tautomeritza al grup carbonil,<sup>7,1b</sup> i el grup amina tautomeritza al corresponent grup imina.

Gràcies a aquestes propietats es poden preparar gran varietat d'isòsters.

### 1.1.3. Hidroxils i tiols

L'intercanvi entre els grups hidroxil i els grups tiol per tal de formar isòsters es basa en la capacitat dels dos grups de formar enllaços d'hidrogen i la possibilitat de formar tautòmers de les estructures (tiocarbonils, amb els tiols i carbonils, amb els hidroxils). Un exemple en el qual s'han format bioisòsters d'aquest tipus és la guanina i la 6-tioguanina (figura 2).<sup>8,1b</sup>

### Capítol 3- Introducció



**Figura 2. Estructura dels bioisòsters guanina, que conté un grup carbonil, i 6-tioguanina, que conté un grup tiocarbonil.**

La 6-tioguanina és un bioisòster de la guanina que actua com a substrat en la biosíntesi de purina que permet la transformació a àcid 6-tioguanílic.<sup>9</sup>

Després dels estudis sobre isòsters de Langmuir hi ha altres estudis que amplien en coneixement sobre aquest concepte. Una d'aquestes ampliacions es troba la llei de desplaçament dels hidrurs de Grimm.<sup>10</sup> En aquesta llei es descriu que: els àtoms que es troben en la taula periòdica fins a 4 posicions abans d'un gas inert, canvien les seves propietats quan s'uneixen des d'1 fins a 4 àtoms d'hidrogen, de forma que les combinacions que s'obtenen es comporten com a pseudoàtoms similars als elements que es troben d'una a quatre posicions a la dreta de l'element. En la taula 2 es mostren alguns exemples d'aquesta llei.

C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	-
		CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OH <sub>2</sub>	FH <sub>2</sub> <sup>+</sup>
			CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
				CH <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>

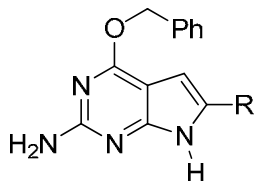
**Taula 2. Exemples d'elements que segueixen la llei de desplaçaments dels hidrurs de Grimm.**

Aquest tipus d'isòsters permeten realitzar la substitució d'una estructura que tingui efecte a nivell fisiològic per una sèrie de grups que mantenen la funcionalitat de l'estructura general.

Un exemple d'aquest tipus de substitucions per tal d'aconseguir bioisòsters actius es troba en guanines substituïdes. Algunes O<sup>6</sup>-benzil guanines 8-substituïdes (figura 3) que s'avaluen per la seva habilitat per a inactivar la proteïna de reparació de DNA humà. La inactivació d'aquesta proteïna en aquestes condicions permet

### Capítol 3- Introducció

un augment dramàtic en la resposta citotòxica de les cèl·lules humanes tumorals i de tumors a medicaments químioterapèutiques.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Estructura de les O<sup>6</sup>-benzil guanines 8-substituïdes. Alguns dels substituents testats es troben recollits en la taula 5.

En la taula 3 es veu clarament com els canvis en el grup funcional implica un augment d'electronegativitat que genera una millor resposta al medicament, de forma que una dosi més petita provoca el mateix efecte.

Entrada	R	Electronegativitat	ED <sub>50</sub> (μM)
1	NH <sub>2</sub>	2,61	2,0
2	CF <sub>3</sub>	3,46	0,25
3	OH	3,51	0,15

**Taula 3.** Efecte dels diferents bioisòsters sobre la dosi efectiva de medicament necessària per a produir un 50% d'inactivació en 29 cèl·lules sotmeses a 4h d'incubació.

La taula demostra que les propietats físicoquímiques de diferents bioisòsters estan relacionades amb la l'activitat farmacològica d'aquests.

La classificació dels isòsters realitzada per Grimm és ampliada en els estudis que realitza Erlenmeyer,<sup>11</sup> el qual redefineix els isòsters com a àtoms, ions i molècules en els quals les capes perifèriques d'electrons es poden considerar idèntiques. En la taula 4 es descriuen els isòsters basats en els número d'electrons perifèrics.

no. electrons perifèrics				
4	5	6	7	8
N <sup>+</sup>	P	S	Cl	ClH
P <sup>+</sup>	As	Se	Br	BrH
S <sup>+</sup>	Sb	Te	I	IH
As <sup>+</sup>		PH	SH	SH <sub>2</sub>
Sb <sup>+</sup>			PH <sub>2</sub>	PH <sub>3</sub>

**Taula 4.** Grups d'isòsters basats en el número d'electrons perifèrics.



Aquests isòsters inclouen les modificacions dels grups, bescanviant els àtoms cloro, bromo o tiol. Mentre que els intercanvis entre els grups hidroxil i tiol ja s'han estudiat, la classificació dels grups cloro, bromo i tiol junts es basa en la similitud en el número d'electrons perifèrics, tal com defineix Erlenmeyer.

A més de les diferents lleis que permeten estudiar els isòsters d'una forma més àmplia, s'introdueix la definició del concepte de bioisòster.

#### **1.1.4. Bioisòster**

El concepte de bioisòster no s'introdueix fins que Friedman<sup>12</sup> defineix els bioisòsters com els àtoms i molècules que encaixen en la definició més àmplia d'isòsters i que tenen una activitat biològica similar, encara que sigui com a antagonistes.

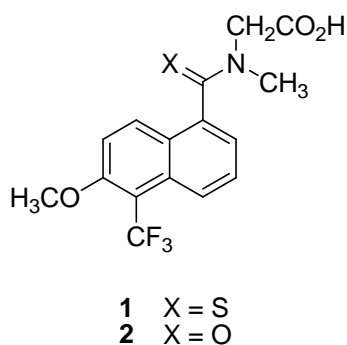
Aquesta definició<sup>13</sup> s'ha ampliat i es coneixen els bioisòsters com els compostos i grups que tenen volums i formes molt pràcticament iguals i que tenen propietats físiques idèntiques.

Aquests bioisòsters afecten les mateixes dianes farmacològiques, com a agonistes o com a antagonistes, i tenen propietats que els relacionen als uns amb els altres. Hi ha una gran varietat de bioisòsters que encara no s'han comentat i que s'explicaran a continuació.

#### **1.1.5. Intercanvi d'àtoms o grups enllaçats per doble enllaç**

En aquest cas els grups d'àtoms que s'intercanvien són C=C, C=N, C=O i C=S. Hi ha diversos exemples d'intercanvis entre aquest grups d'àtoms i se'n descriu un a continuació.

En la figura 4 es pot observar l'estructura del compost Tolrestat,<sup>14</sup> que s'ha estudiat per al tractament de neuropaties diabètiques.



**Figura 4. Estructura dels compostos Tolrestat i oxo-Tolrestat.**

En la taula 5 es pot apreciar la similitud en els resultats obtinguts en l'acció inhibidora del Tolrestat i l'oxo-Tolrestat, tant en les proves realitzades in vivo com en les proves realitzades in vitro.

Inhibició de l'aldosa reductasa			
Entrada	X	in vitro <sup>a</sup>	in vivo <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>S</b>	<b>94</b>	<b>53</b>
<b>2</b>	<b>O</b>	<b>86</b>	<b>56</b>

**Taula 5. Activitat inhibidora dels compostos Tolrestat i oxo-Tolrestat sobre l'aldosa reductasa. a. L'activitat enzimàtica d'inhibició es mesura sobre una preparació d'un cristal·lí boví parcialment purificat. b. La inhibició de l'acumulació del galactitol en els nervis ciàtics de rates genera 20% de galactosa durant 4 dies.**

Altres intercanvis que es realitzen per tal d'obtenir isòsters inclouen dos enllaços simples.

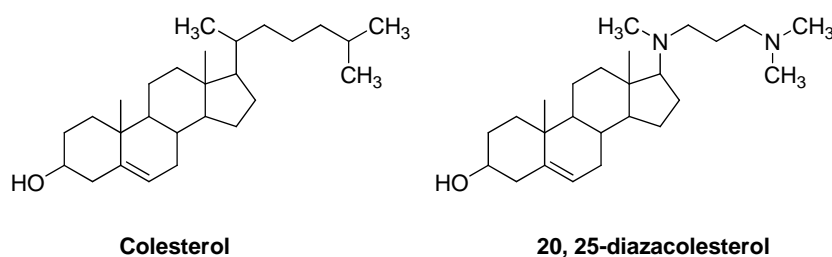
### 1.1.6. Intercanvi d'àtoms o grups enllaçats per altres tipus d'enllaços.

En el cas de preparar diferents isòsters modificant un àtom unit a dos enllaços simples, com ara el bescanvi de -O- per -S-, produeix una modificació de l'angle d'enllaç que pot influir en l'activitat dels diferents isòsters. De fet, aquesta variació de l'angle d'enllaç s'estudia, juntament amb els canvis en l'electronegativitat, per tal de trobar una correlació entre aquests valors i els de l'activitat dels corresponent medicament.<sup>15</sup>

Hi ha descrits isòsters de diferents molècules que s'obtenen a partir de l'intercanvi d'àtoms enllaçats a un enllaç doble i a un enllaç senzill.

Un intercanvi habitual entre aquest tipus d'enllaços es troba en el bescanvi de  $-CH=$  per  $-N=$ . Aquest bescanvi s'ha aplicat a molècules tan conegudes com el colesterol, per tal de formar el 20,25-diazacolesterol (figura 5), que és un potent inhibidor de la biosíntesi de colesterol.<sup>16</sup>

Es considera que és la major electronegativitat del nitrogen l'element que es pot considerar responsable de l'activitat biològica del bioisòster.

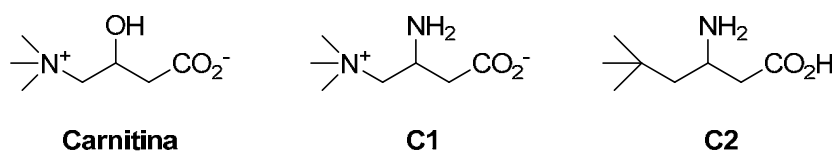


**Figura 5. Estructura dels dos isòsters colesterol i 20,25-diazacolesterol.**

### 1.1.7. Intercanvi d'àtoms o grups enllaçats a quatre enllaços senzills

L'intercanvi de nitrogens quaternaris carregats per àtoms de carboni, és una de les modificacions que es poden introduir en aquests isòters.

Uns exemples de la formació d'aquests isòsters es troba en la substitució del grup hidroxil de la carnitina per un grup amino, i la substitució del grup amoni quaternari per un carboni quaternari, obtenint així tres bioisòsters (figura 6).<sup>18</sup>



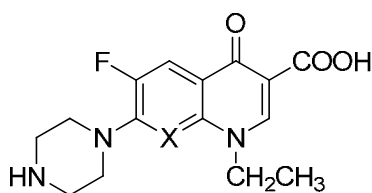
**Figura 6. Estructura de la carnitina i dels dos isòsters obtinguts a partir de dos modificacions consecutives.**

En una classificació diferent es podrien introduir tots aquells isòsters que provenen de la substitució d'un àtom o grups d'àtoms que formen part d'un cicle.

### 1.1.8. Bescanvi d'àtoms que formen part d'un cicle

Aquests àtoms poden trobar-se tant enllaçats a través de dos enllaços simples com a través d'un enllaç doble i un simple.

Un exemple<sup>19, 20</sup> de substitució dintre d'anells es troba quan es bescanvien àtoms  $-\text{CH}=\text{}$  per  $-\text{N}=\text{}$  en agents antibacterians, com ara el norfloxacin, per a poder obtenir nous agents útils, com l'anomenat enoxacin (figura 7).



$\text{X} = \text{CH}$       Norfloxacin  
 $\text{X} = \text{N}$       Enoxacin

Esquema 7. Estructura dels antibacterians norfloxacin i enoxacin, isòsters per intercanvi d'un grup dintre d'un anell.

### 1.1.9. Altres isòsters

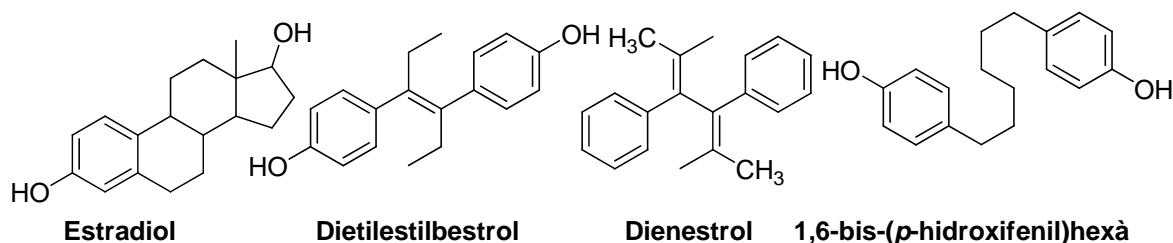
Els isòsters són totes aquelles molècules que siguin capaces de mantenir una activitat biològica similar i que mimetitzen la distribució espacial de la molècula, les propietats electròniques i algunes propietats fisicoquímiques de la molècula o grup funcional que sigui crític per a mantenir l'activitat biològica. Per tant, les modificacions que es poden fer sobre una molècula per tal d'obtenir diferents bioisòsters que es puguin avaluar com a agents actius sobre una propietat biològica poden ser molt més àmplies que les simples substitucions d'àtoms o grups d'àtoms.

La substitució d'un grup cíclic per un grup no cíclic que el mimetitza, sigui estèricament o electrònicament, produint la mateixa activitat biològica és una de les formes de preparar isòsters.

Alguns anàlegs de l'estradiol s'obtenen d'aquesta forma. En la figura 8 es poden veure diferents estructures que canvien fragments cíclics per fragments no

### Capítol 3- Introducció

cíclics, enllaços simples per enllaços dobles,...però en molts casos es manté l'estructura espacial dels diferents compostos.<sup>21</sup>



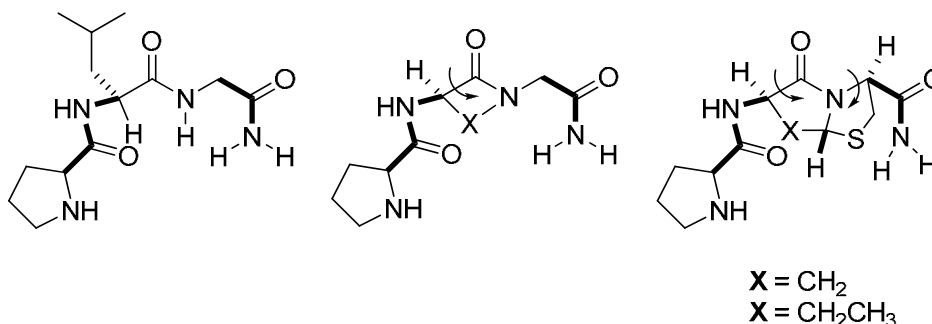
**Figura 8. Estructura dels isòsters de l'estradiol.**

Es comprova que l'enllaç central dels dietilestilbestrol incideix en l'orientació de l'estructura i, per tant, en la capacitat d'enllaç al receptor estrogènic. Es comprova que tots aquells compostos que són estructuralment rígids (dietilestilbestrol, dienestrol) són igual d'actius com ho és l'estradiol, mentre que tots aquells compostos que no són rígids (1,6-bis-(p-hidroxifenil)hexà) presenten una activitat estrogènica molt baixa o nul·la.<sup>22-26</sup>

Un exemple molt important d'aplicació d'aquests isòsters són els peptidomimètics, en els quals és de gran utilitat el canvi entre grups cíclics i grups acíclics.

L'activitat biològica dels pèptids i peptidomimètics depèn de la conformació d'aquests, ja que és aquesta conformació la que permet la unió a un receptor específic. Per aquesta raó s'han realitzat molts estudis sobre l'acció de peptidomimètics amb estructures cícliques o aminoàcids que tinguin estructures fixades i que mimetitzen les estructures secundàries dels diferents pèptids.<sup>27</sup>

Un exemple es troba en la utilització de bioisòsters cíclics enlloc de les estructures no cícliques per tal de fixar els angles de torsió i avaluar l'efecte de la conformació en l'activitat biològica (Figura 9).



**Figura 9. Estructura dels diferents isòsters de peptidomimètics en els quals es compara l'efecte dels peptidomimètics acíclics i peptidomimètics amb la conformació restringida.**

A part de les substitucions dels grups cíclics per acíclics o viceversa, també es realitzen substitucions d'alguns grups per d'altres amb els quals no mantenen cap relació espacial o estèrica però en què l'isòster obtingut produeix una activitat biològica en del mateix tipus de la que produïa l'estructura original.

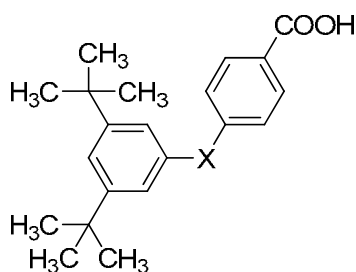
Un exemple és la substitució del grup amida, que implica una àrea molt important de desenvolupament, per l'aplicació que aquests isòsters tenen sobre la química dels pèptids i el desenvolupament de peptidomimètics. Aquests estudis van encaminats a substituir els enllaços amida, que es poden hidrolitzar en les condicions adequades i en el propi medi fisiològic, per altres enllaços més estables. D'aquesta manera es poden aconseguir estructures que resisteixin la degradació enzimàtica, hormones amb una activitat més llarga o més selectiva i pèptids que siguin estables per a subministrament per via oral.<sup>28</sup>

Alguns dels isòsters més utilitzats per al grup amida són altres grups que poden o bé mimetitzar l'acció de l'amida en aplicacions biològiques o realitzar l'acció espaciadora del grup amida en l'estructura molecular, depenent de la necessitat. Entre ells es troben l'amida reversa, les tioamides, les amides homòlogues, el cetometilè, la urea, l'aminometilè, el grup carbamat o tiocarbamat, els esters, les sulfonamida o els hidroxietilens.<sup>29</sup>

També s'utilitzen alguns anells heterocíclics per a mimetitzar l'acció del grup amida en l'estructura molecular. L' 3,5-diaminotriazole, cyanoguanidines, 1,2,4-oxadiazole,<sup>30</sup> l'1,3,4-oxadiazole<sup>31</sup> i algunes triazoles<sup>32</sup> són exemples clars d'aquest tipus d'isòsters.

Hi ha hagut una aproximació molt utilitzada per al disseny de nous peptidomimètics que es basa en el principi del “peptidomimètic de l’estat de transició”. Com molt bé indica el seu nom, la idea d’aquest principi rau en la substitució del grup amida hidrolitzable per isòsters de l’estat de transició no hidrolitzables.<sup>33</sup>

Un exemple de substitució del grup amida es troba en la utilització de diferents grups (-CONH-, -SO<sub>2</sub>NH-, -COCH=CH-, -N=N-) en els isòsters d’àcids retinoics (figura 10), que provoca en tots els casos la retenció de l’activitat, malgrat que les propietats electròniques i donadores d’hidrògens varien.<sup>34</sup>



**Figura 10. Isòsters d'àcid retinoic amb modificacions en el grup amida.**

De la mateixa manera hi ha una gran quantitat de substitucions de diferents grups que es poden realitzar i que es basen en el bescanvi de grups hidroxil, grups halogen i grups tiourea per altres isòsters que permetin obtenir molècules actives biològicament.

Pel que fa a la substitució de grups carboxilat, es pot donar de dos formes: la substitució del grup hidroxil o la substitució de tot el grup funcional.

En el primer cas els isòsters acostumen a ser grups que tinguin un valor d'acidesa similar al de l'hidroxil del carboxilat i unes propietats fisicoquímiques similars.<sup>37</sup>

La substitució del grup carboxilat sencer ve condicionada per les propietats fisicoquímiques de l'isòster, considerant entre elles les formes ionitzades i neutres d'aquest, ja que el pKa és un factor important a l'hora de comparar un isòster amb un grup carboxilat.<sup>38-42</sup>

D'aquest estudi sobre la gran diversitat utilitzada en la síntesi de bioisòsters es desprèn que la utilització de grups isòstèrics és molt important per a la indústria farmacèutica, la qual pot aconseguir regular l'activitat i les propietats de molts medicaments reemplaçant alguns fragments de molècules ja conegudes sense la necessitat de sintetitzar una gran quantitat de medicaments. Aquesta aproximació permet estalviar molts diners a la indústria, ja que la recerca de medicaments es pot limitar a la realització de variacions racionals sobre molècules actives en diferents malalties.

Moltes de les estructures que s'utilitzen com a bioisòsters tenen una funció enzimàtica o regulen algun tipus de funció similar. Existeixen els peptidomimètics que s'utilitzaren habitualment en reaccions biològiques del tipus catalític, ja sigui com a inhibidor o activador enzimàtic o com a propi enzim catalític.

No és, per tant, un despropòsit pensar en aquests tipus de molècules com a possibles catalitzadors de reaccions, ja sigui per elles mateixes o en presència d'alguns cofactors que puguin propiciar l'avenç de la reacció.

En el cas de parlar de reaccions no biològiques, l'aplicació d'aquest tipus d'isòsters com a catalitzadors de les reaccions es pot realitzar de les dues formes possibles. S'estudiarà, per tant, la possibilitat de treballar amb els isòsters com a biocatalitzadors, que catalitzin la reacció sense la presència de cap metall, de forma que són els propis grups funcionals de la molècula els que permeten aquest procés catalític gràcies a les propietats adjacents que presentin, com ara capacitat d'actuació com a àcids o bases de Lewis. L'altra possibilitat es troba en la catàlisi que puguin generar els isòsters, en les reaccions adequades, en presència d'algun metall. S'estudia, en aquest cas, la catàlisi organometàl·lica duta a terme per isòsters i que pot donar lloc a resultats interessants.



## **1.2. Objectius**

En aquest capítol es presenta l'estudi de diferents estructures sintetitzades com a isòsters de dipèptids. En aquestes molècules s'ha substituït l'enllaç amida per un enllaç senzill no hidrolitzable, obtenint estructures anàlogues a les de dipèptids però amb característiques químiques diferents.

Per tant, els objectius d'aquest capítol són els següents:

- 1- Realitzar la síntesi de diferents isòsters de dipèptids i optimitzar el procés sintètic.
- 2- Utilitzar aquests isòsters de dipèptids com a lligands en reaccions enantioselectives per a comprovar la seva capacitat d'actuar com a catalitzadors en aquest tipus de reaccions.

Durant el desenvolupament de la recerca s'estudiaran els diferents isòsters i les seves propietats com a catalitzadors, de forma general amb catàlisi organometàl·lica i enantioselectiva, que pot donar lloc a resultats interessants.

### 1.3. Bibliografia

1. Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543-1559. Patani, G. A.; LaVoie, E. *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176
2. a) Pauling, L. In *The Nature of the Chemical Bond*, 2nd ed.; Cornell University Press: New York, **1940**; pp 189. b) Patani, G. A.; LaVoie, E. *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
3. a) Phillipps, G. H.; Bailey, E. J.; Bain, B. M.; Borella, R. A.; Buckton, J. A.; Clark, J. C.; Doherty, A. E.; English, A. F.; Fazakerley, H.; Laing, S. B.; Lane-Allman, E.; Robinson, J. D.; Sanford, P. E.; Sharatt, P. J.; Steeples, I. P.; Stonehouse, R. D.; Williamson, C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3717-3729. b) Patani, G. A.; LaVoie, E. *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
4. Zhang, W; Koehler, K. F.; Harris, B.; Skolnick, P.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **1994**, *34*, 745-757.
5. Skagerberg, B.; Bonelli, D.; Clementi, S.; Cruciani, G.; Ebert, C. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1989**, *8*, 32-38.
6. Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Eds.; Academic Press Inc.: New York, 1976; Suppl. 1. Patani, G. A.; LaVoie, E. *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
7. Fusco, T.; Chiavarelli, S.; Palazzo, G.; Bovet, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1948**, *78*, 951.
8. Bennett, L. L.; Simpson, L., Jr.; Golden, J.; Barker, T. L. *Cancer Res.* **1963**, *23*, 1574-1580.
9. LePage, G. A.; Junga, I. G.; Bowman, B. *Cancer Res.* **1964**, *24*, 835-840. 1b
10. a) Chae, M.; Swenn, K.; Kanugula, S.; Dolan, M. E.; Pegg, A. E.; Moschel, R. *C. J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 359-365.
11. Erlenmeyer, H.; Leo, M. On Pseudoatoms. *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1171-1186. 1b
12. Friedman, H. L. *NASNRS* **1951**, *206*, 295-358.
13. Burger, A. *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287-371.

14. Wrobel, J.; Millen, J.; Sredy, J.; Dietrich, A.; Kelly, J. M.; Gorham, B. J.; Sestanj, K. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2493-2500.
15. Walsh, D. A.; Franzyshe, S. K.; Yanni, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 105-118.
16. Counsell, R. E.; Klimstra, P. D.; Nysted, L. N.; Ranney, R. E. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 45-48.
17. Lide, D. R. In *Handbook of Chemistry and Physics*, 71st ed.; CRC Press Inc.: Boca Raton, 1990; pp 9-5.
18. Saeed, A.; Mcmillin, J. B.; Wolkowicz, P. E.; Brouillette, W. J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3247-3251.
19. Eydoux, F.; Chlenov, M. A.; Réglier, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 941-944.
20. Uno, T.; Kondo, H.; Inoue, Y.; Kawata, Y.; Sotomura, M.; Iuchi, K.; Tsukamoto, G. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2929-2932.
21. a) Dodds, E. C.; Goldberg, L.; Lawson, W.; Robinson, R. *Nature* **1938**, 141, 247-248. b) Walton, E.; Brownlee, G. *Nature* **1943**, 151, 305-306. Blanchard, E. W.; Stuart, A. H.; Tallman, R. C. *Endocrinology* **1943**, 32, 307. c) Baker, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1572.
22. a) Macchia, B.; Balsamo, A.; Lapucci, A.; Martinelli, A.; Macchia, F.; Breschi, M. C.; Fantoni, B.; Martinotti, E. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 153-160. b) Balsamo, A.; Breschi, M. C.; Chini, M.; Doniano, P.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Macchia, B.; Macchia, M.; Manera, C.; Martinelli, A.; Martini, C.; Martinotti, E.; Nieri, P.; Rosello, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 751-764. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147-3176.
23. Balsamo, A.; Broccali, G.; Lapucci, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Orlandini, E.; Rossello, A. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1398-1401.
24. Balsamo, A.; Lapucci, A.; Macchia, M.; Martinelli, A.; Nencetti, S.; Rossello, A.; Cristina, T. *Farmaco* **1994**, 49, 77-82.
25. a) MacLeod, A. M.; Merchant, K. J.; Brookfield, F.; Kelleher, F.; Stevenson, G.; Owens, A.; Swain, C.; Baker, R.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J.; Ball, R. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1269-1274. b)

- MacLeod, A. M.; Cascieri, M. A.; Merchant, K. J.; Sadowski, S.; Hardwicke, S.; Lewis, R. T.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J. M.; Fong, T. M.; Sheppard, S.; Tattersall, F. D.; Hargreaves, R.; Baker, R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 934-941.
26. a) MacDonald, R. L.; Olsen, R. W. *Annu. Rev. Neurosci.* **1994**, *17*, 569-602. b) Bonanno, G.; Raiteri, M. *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14*, 259-261. c) Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B.; Jørgensen, F. S.; Schousboe, A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2489-2505. d) Krogsgaard-Larsen, P.; Johnston, G. A. R.; Curtis, D. R.; Game, C. J. A.; McCulloch, R. M. *J. Neurochem.* **1975**, *25*, 803-809. e) Krogsgaard-Larsen, P.; Hjeds, H.; Curtis, D. R.; Lodge, D.; Johnston, G. A. R. *J. Neurochem.* **1979**, *32*, 1717-1724. f) Krogsgaard-Larsen, P.; Falch, E.; Hjeds, H. *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 67-120. g) Krogsgaard-Larsen, P.; Hjeds, H.; Falch, E.; Jørgensen, F. S.; Nielsen, L. *Adv. Drug. Res.* **1988**, *17*, 381-456.
27. a) Johnson, R. L.; Rajakumar, G.; Mishra, R. K. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2100-2104. b) Chiu, S.; Paulose, C. S.; Mishra, R. K. *Peptides* **1981**, *2*, 105-111. c) Srivastava, L. K.; Bajwa, S. B.; Johnson, R. L.; Mishra, R. K. *J. Neurochem.* **1988**, *50*, 960-968. d) Yu, K. L.; Rajakumar, G.; Srivastava, L. K.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1430-1436. e) Sreenivasan, U.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 256-263.
28. a) Spatola, A. F. In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*; Weinstein, B., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1983. b) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267. c) Thompson, L.A.; Ellman, J.A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600. d) Jurczak, J.; Gokpiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164. e) Datta, A.; Veeresa, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7609-7611.
29. a) Suckling, K. E.; Stange, E. F. *J. Lipid Res.* **1985**, *26*, 647-671. b) Sliskovic, D. R.; White, A. D. *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *11*, 194-199. c) Roark, W. H.; Roth, B. D.; Holmes, A.; Trivedi, B. K.; Kieft, K. A.; Essenburg, A. D.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1662-1668.
30. a) Boyd, S. A.; Fung, A. K. L.; Baker, W. R.; Mantei, R. A.; Stein, H. H.; Cohen, J.; Barlow, J. L.; Klinghofer, V.; Wessale, J. L.; Verburg, K. M.; Polakowski, J. S.; Adler, A. L.; Calzadilla, S. V.; Kovar, P.; Yao, Z.; Hutchins,

- C. W.; Denissen, J. F.; Grabowski, B. A.; Cepa, S.; Hoffman, D. J.; Garren, K. W.; Kleinert, H. D. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2991-3007. b) Andersen, K. E.; Jørgensen, A. S.; Braestrup, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 393-399. c) Carroll, F. I.; Gray, J. L.; Abraham, P.; Kuzemko, M. A.; Lewin, A. H.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2886-2890. d) Street, L. J.; Baker, R.; Castro, J. L.; Chambers, M. S.; Guiblin, A. R.; Hobbs, S. C.; Matassa, V. G.; Reeve, A. J.; Beer, M. S.; Middlemiss, D. N.; Noble, A. J.; Stanton, J. A.; Scholey, K.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1529-1538. e) Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W. P.; Messer, W. P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 842-847. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
31. a) Adelstein, G. W.; Yen, C. H.; Dajani, E. Z.; Bianchi, R. G. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1221-1225. b) Tully, W. R.; Gardner, C. R.; Gillespie, R. J.; Westwood, R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2060-2067. c) Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenberg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726-2735.
32. Thompson, S. K.; Eppley, A. M.; Frazee, J. S.; Darcy, M. G.; Lum, R. T.; Tomaszek, T. A., Jr.; Ivanhoff, L. A.; Morris, J. F.; Sternberg, E. J.; Lambert, D. M.; Fernandez, A. V.; Petteway, S. R., Jr.; Meek, T. D.; Metcalf, B. W.; Gleason, J. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2441-2446.
33. Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491-2517.
34. a) Kagechika, H.; Himi, T.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2292-2296. Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4209-4212. b) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Himi, T.; Shudo, K. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2182-2192. c) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2275-2278. d) Shudo, K.; Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 404-407. e) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 834-840. f) Kagechika, H.;

- Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5597-5600.
35. a) Hansch, C.; Leo, L. In *Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*; Heller, S. R., Cons. Ed.; American Chemical Society: Washington, 1995; Larsen, A. A.; Lish, P. M. *A Nature* **1964**, *203*, 1283. b) Larsen, A. A.; Gould, W. A.; Roth, H. R.; Comer, W. T.; Uloth, R. H.; Dungan, K. W.; Lish, P. M. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 462-472. c) Kaiser, C.; Colella, D. F.; Schwartz, M. S.; Garvey, E.; Wardell, J. R. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 49-57.
36. a) Gapinski, D. M.; Mallett, B. E.; Froelich, L. L.; Jackson, W. T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2798-2807. b) Brain, S. D.; Camp, R.; Cunningham, F. M. *Br. J. Pharmacol.* **1984**, *83*, 313-317. c) Brain, S. D.; Camp, R.; Dowd, P.; Black, A. K.; Greaves, M. J. *J. Invest. Dermatol.* **1984**, *83*, 70-73. d) Sharon, P.; Stentson, W. F. *Gastroenterology* **1984**, *86*, 453-460. e) Peskar, B. M.; Dreyling, K. W.; May, B.; Thieves, M.; Morgenroth, K.; Goebell, H.; Peskar, B. A. *Gut* **1985**, *26*, A542.
37. Yee, Y. K.; Bernstein, P. R.; Adams, E. J.; Brown, F. J.; Cronk, L. A.; Hebbel, K. C.; Vacek, E. P.; Krell, R. D.; Snyder, D. W. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2437-2451.
38. Anand, N. In *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed.; Wolff, M. E., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1979; Schaaf, T. K.; Hess, H. J. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1340.
39. Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Mellin, E. C.; Newton, R. C.; Verber, D. F.; Freedman, S. B.; Smith, A. J.; Patel, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Fletcher, A. E.; Chapman, K. L.; Anderson, P. S.; Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 722-724.
40. a) Yee, Y. K.; Bernstein, P. R.; Adams, E. J.; Brown, F. J.; Cronk, L. A.; Hebbel, K. C.; Vacek, E. P.; Krell, R. D.; Snyder, D. W. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2437-2451. b) Hammarstrom, S.; Murphy, R. C.; Clark, D. A.; Mioskowski, C.; Corey, E. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *91*, 1266.
41. a) el Kouni, M. H.; el Kouni, M. M.; Naguib, F. M. N. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 3687-3693. b) Chu, M. Y. W.; Naguib, F. M. N.; Iltzsch, M. H.; el Kouni, M. H.;

### Capítol 3- Introducció

---

- Chu, S. H.; Cha, S.; Calabresi, P. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 1852-1856. c) Tokarski, J. S.; Hopfinger, A. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3639-3654. d) Gertz, B. J. *Neurobiol.*, *47*; Wang, R. Y., Schoenfeld, R., Eds.; Alan R. Liss: New York, 1988, 327-342.
42. Katsura, Y.; Inoue, Y.; Tomishi, T.; Ishikawa, H.; Takasugi, H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 57-66.

## **2.Síntesi d'isòsters de pèptids.**

### **2.1.Introducció.**

Un dels capítols més importants relacionats amb els isòsters es basa en la síntesi d'isòsters de pèptids, que són productes àmpliament aplicables i que pertanyen a un àmbit d'estudi molt ampli.

Per a poder obtenir isòsters de pèptids, els químics modifiquen l'estructura dels pèptids, mantenint les cadenes laterals d'aquests, per a poder millorar l'estabilitat davant la degradació enzimàtica, permetent que l'activitat de les hormones peptídiques sigui més prolongada o més selectiva. També es dissenyen altres modificacions per a obtenir anàlegs de pèptids que permetin inhibir alguna varietat d'enzims.

Els antibiòtics ideals han de tenir unes característiques determinades, com ara estabilitat i resistència a  $\beta$ -lactamases i activitat d'ampli espectre davant bacteries, inclús davant les que han desenvolupat resistència als antibiòtics.

Una de les tècniques utilitzades per a preparar isòsters de dipèptids, que poden utilitzar-se com a antibiòtics, consisteix en substituir l'enllaç hidrolitzable per algun grup funcional isostèric, com ara el grup hidroximetilè, el cetometilè, tiometilè i els dobles enllaços E, i que permet produir inhibidors d'enzims i pèptids estables proteolíticament.

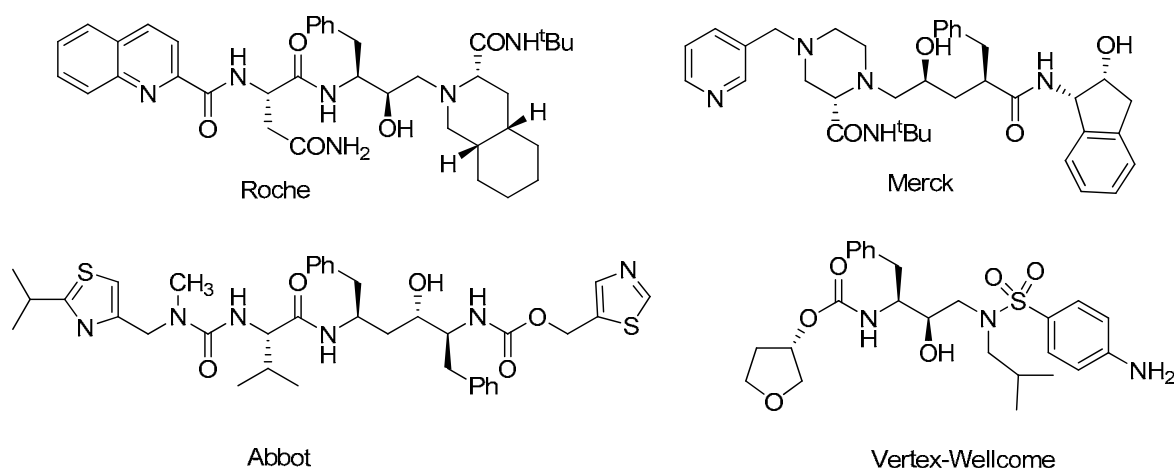
A més, moltes de les modificacions que es realitzen en les estructures peptídiques es fan de forma sintètica i tenen unes aplicacions concretes, com ara els inhibidors de proteasa HIV. Els inhibidors de proteasa tenen certes característiques que es poden repetir i són les que els proveeixen de les propietats intrínseques a inhibidors (figura 1). Algunes d'elles són:

- a) posseeixen isòsters d'enllaços amida (làbils) que són resistents a la hidròlisi. Un exemple d'isòster de l'enllaç amida seria el grup hidroetilamina.
- b) posseeixen estructures amb un residu menys que les estructures originals.
- c) posseeixen residus que modifiquen la biodisponibilitat (solubilitat en aigua, ...)



### Capítol 3- Lligands

Cal fixar-se en el fet que moltes de les molècules actives biològicament són molècules quirals, com els aminoàcids, els sucres o els nucleòtids. A més, cal tenir en compte que dos enantiòmers de la mateixa molècula poden produir efectes diferent i, per tant, sempre cal realitzar proves de l'acció dels dos enantiòmers separatament.

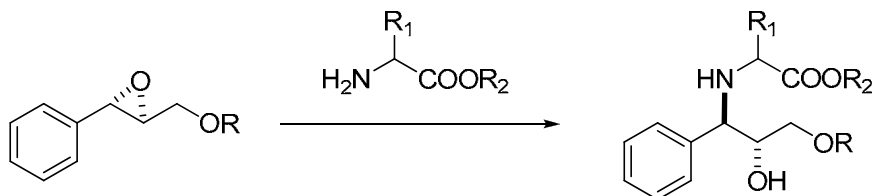


**Figura 1. Estructures derivades de pèptids i que s'estudien com a inhibidors de proteases.**

Hi ha una gran quantitat de productes que es poden sintetitzar a partir dels epòxids i que es poden considerar isòsters de pèptids.

S'aprofita l'experiència del grup per a realitzar la síntesi de productes enantiopurs derivats de l'obertura enantioselectiva d'epòxids quirals per a preparar aquest tipus de productes.

Les molècules es preparen a partir d'epòxids i aminoesters seguint el procediment que es pot veure en l'esquema 1.



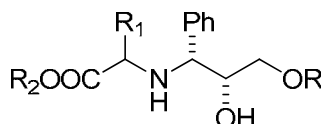
**Esquema 1. Obertura d'epòxids amb aminoesters.**

El mètode de preparació d'aquests productes consisteix en l'obertura d'un epòxid quiral, prèviament sintetitzat de forma enantioselectiva mitjançant l'epoxidació de Sharpless, amb un aminoester. Els productes obtinguts són

### Capítol 3- Lligands

totalment modulars en tres posicions de la molècula que es troben distribuïdes de la següent manera: la presència d'un grup èter en la molècula permet realitzar variacions en aquest punt introduint estructures de diferents volums i electronegativitats que poden modificar les propietats de tota la molècula; el grup ester, que forma part de l'aminoester inicial i que ve introduït amb l'obertura de l'epòxid, pot ser modificat de forma que la molècula final pugui posseir diferents característiques depenent del grup ester que s'hagi introduït en la molècula; finalment, es pot modificar el grup funcional de l'aminoester que ve determinat per l'aminoàcid amb el qual es treballa i que pot presentar la formes molts diverses, des d'un protó fins a estructures aromàtiques més complexes.

Les estructures que s'obtenen formen part d'estructures com les descrites en la figura 2.



**Figura 2. Isòsters de dipèptids obtinguts a partir de l'obertura d'epòxids amb aminoesters.**

Si s'observa atentament aquesta estructura es pot comprovar que es correspon a un isòster de dipèptid en el qual l'enllaç peptídic ha estat modificat i substituït per un tipus d'enllaç no hidrolitzable, de forma que els productes formats a partir d'aquest mètode de síntesi són molt més estables que els corresponents dipèptids.

Aquestes estructures són molt interessants, per tant, per aconseguir substàncies que podrien ser biocompatibles i molt més estables que les corresponents estructures naturals, ja que l'enllaç hidrolitzable es substitueix per una estructura molt més estable que es manté inalterable en les condicions en què els enllaços amida es veuen atacats i poden ser trencats.

Ja que els aminoesters utilitzats com a reactius en aquesta reacció poden tenir estructures molts diferents també proporcionen propietats molt diferents a les molècules finals. De fet, les condicions de reacció han de ser estudiades de forma independent per a diferents estructures, ja que no és possible formar totes les estructures sota les mateixes condicions de reacció.

## 2.2. Resultats i discussió de resultats

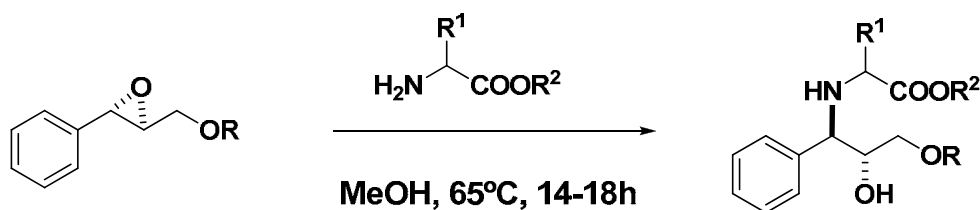
### a. Isòsters de dipèptid

Les obertures d'epòxids amb diferents aminoesters s'han portat a terme emprant diferents mètodes de reacció, ja que s'ha comprovat que cada molècula d'aminoester té un comportament diferent. Els resultats es presenten a la taula 1.

Les primeres obertures d'epòxids amb aminoesters es realitzaren introduint l'aminoester ja neutralitzat en la reacció, de forma que el procés de neutralització del clorhidrat no es realitzà en el mateix medi de reacció, sinó que es féu en un pas previ.

Es va realitzar la neutralització prèvia del clorhidrat dels esters metàlics dels aminoàcids mitjançant un rentat d'aquest compost amb una solució saturada de bicarbonat i l'extracció, posterior, de l'aminoester amb diclorometà.

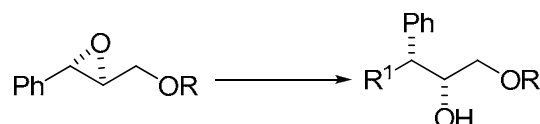
L'aminoester extret fou el que s'utilitzà en l'obertura dels epòxids enantiopurs a 65°C, en metanol i reaccionant fins a 18 hores (esquema 5).



**Esquema 5.** Formació d'isòsters de dipèptid a partir de l'obertura de diferents epòxids enantiopurs amb diferent clorhidrats d'aminoesters.

Les diferents molècules que es van preparar es troben descrites en la taula 1, amb els corresponents condicions concretes de síntesi i resultats.

### Capítol 3- Lligands



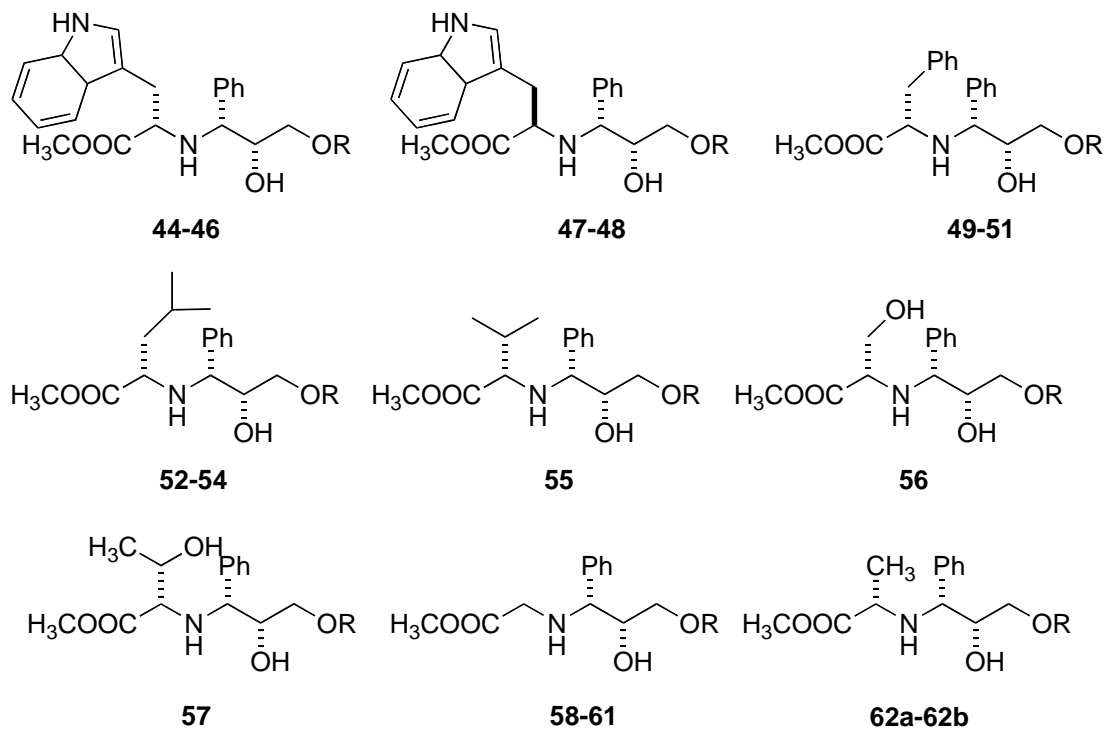
E	R <sup>1a</sup>	R	Mètode <sup>b</sup>	Dissolvent	t/min	Rendiment/%	Nº
1	L-Trp	CPh <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			89	44
2	L-Trp	CH <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			40	45
3	L-Trp	H	1 <sup>d</sup>			62	46
4	D-Trp	CH <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			49	47
5	D-Trp	CH <sub>3</sub>	2 <sup>e</sup>			0	47
6	D-Trp	CPh <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			74	48
7	L-Phe	CPh <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			15	49
8	L-Phe	CH <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			45	50
9	L-Phe	H	1 <sup>d</sup>			50	51
10	L-Phe	H	2 <sup>f</sup>		15	10 <sup>j</sup>	51
11	L-Phe	H	2 <sup>f</sup>		30	20 <sup>j</sup>	51
12	L-Phe	H	2 <sup>f</sup>		45	35 <sup>j</sup>	51
13	L-Phe	H	2 <sup>f</sup>		60	41 <sup>j</sup>	51
14	L-Phe	H	2 <sup>f</sup>		180	51	51
15	L-Phe	H	1	Acetonitril		26	51
16	L-Phe	H	1	Diclorometà		11	51
17	L-Phe	H	1	Dietilèter		13	51
18	L-Leu	Ts	1 <sup>d</sup>		300	70	52
19	L-Leu	H	1 <sup>d</sup>		300	23	53
20	L-Leu	CH <sub>3</sub>	2 <sup>g</sup>			0	54
21	L-Leu	CH <sub>3</sub>	2 <sup>h</sup>			16	54
22	L-Leu	CH <sub>3</sub>	2 <sup>c</sup>			24	54
23	L-Val	H	1 <sup>d</sup>			70	55
24	L-Ser	CH <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			32	56
25	L-Thr	CH <sub>3</sub>	1 <sup>c</sup>			57	57

**Taula 1.** a. R = Ester metílic de l'aminoàcid corresponent. b. Mètode 1: neutralització del clorhidrat d'aminoàcid amb un rentat de bicarbonat previ a l'obertura de l'epòxid; mètode 2 : neutralització del clorhidrat d'aminoàcid amb un rentat de bicarbonat previ a l'obertura de l'epòxid i realització de l'obertura amb microones a 120°C i 300W. c. Reacció 18 hores a 65°C amb metanol, 10 eq. perclorat de liti. d. Reacció durant 24 h en presència d'acetonitril a 85°C amb 10 eq. perclorat de liti. e. Reacció durant 2 h en presència de dioxà amb 2 eq. de triflat de calci. f. Reacció a 65°C amb metanol, 1 eq. perclorat de liti. g. Reacció sota els efectes microones, en metanol, a 120°C durant 20 minuts i amb 2 equivalents de perclorat de liti. h. Reacció sota els efectes microones, en metanol, a 120°C durant 20 minuts i amb 2 equivalents de triflat de calci. i. Reacció en presència d'un 30% de triflat d'escandi. j. Conversió.

En les entrades 1-3 de la taula es pot comprovar que les estructures **44-46** es van poder preparar en les condicions generals descrites de forma que l'isòster que conté el grup tritil es va formar amb un 89% de rendiment. El fet que l'estructura 45 sigui prou voluminosa, segurament permet la millor dissolució dels sistemes en el dissolvent i, per tant, permet una millor interacció entre les molècules que va

### Capítol 3- Lligands

afavorir la formació de l'isòster amb bons rendiments. En l'entrada 3 augmenta una mica el rendiment respecte l'obtingut en la 2, probablement degut al canvi de dissolvent, ja que sembla que amb els epòxids poc voluminosos la utilització d'acetonitril afavoreix bons resultats en les reaccions.



**Figura 4. Isòsters de dipèptids format a partir de la reacció amb fenilalanina metil ester, triptòfan metil ester i leucina metil ester.**

Les entrades 4 i 5 ens mostren l'addició del derivat de l'aminoàcid no natural D-triptòfan. Es demostra que les obertures d'epòxid, ja sigui amb un aminoester o amb el seu enantiòmer, es realitzen amb poca diferència en el rendiment de la reacció. Es comprova, també, que l'addició de l'ester metílic de D-triptòfan sota l'efecte microones no genera producte a 120°C i 300W en dioxà durant 2 hores (entrada 5). En canvi, quan es va realitzar l'obertura d'epòxid tritilat amb ester metílic de D-triptòfan es va generar el producte de reacció amb un rendiment de 74% (entrada 6). Aquest resultat es va obtenir en condicions de reacció tèrmiques (65°C), en presència d'un excés de perclorat de liti i en dissolució alcohòlica.

En el cas de treballar amb la fenilalanina, la reacció en metanol i amb un excés de perclorat de liti en condicions tèrmiques, va permetre l'obtenció del corresponent isòster de dipèptid amb uns rendiments fins al 50% (entrades 7-9). Es pot comprovar com el rendiment va augmentar a mesura que disminuïa el volum del

### Capítol 3- Lligands

grup èter de partida, probablement perquè els substrats poc voluminosos afavoreixen l'aproximació dels reactius i la seva reactivitat. L'estructura que conté el grup trítol s'obtingué amb un rendiment molt més baix, del 15% (entrada 7), però recuperant un 84% de l'epòxid de partida, de forma que aquest problema de falta d'avenç de la reacció segurament es podria resoldre augmentant la temperatura de la reacció o el temps de reacció.

Les obertures d'epòxids amb ester metílic de L-fenilalanina es van fer, també, sota condicions de microones i es va recollir la conversió a diferents temps de reacció. Es va arribar a un 51% de conversió en tres hores de reacció (ja que no es veia un augment de la conversió en deixar-ho més temps), que correspondria al rendiment aconseguït durant 24 hores en condicions tèrmiques (entrades 10-14).

En les entrades 15-18 es mostra l'obertura d'un epòxid trítolat amb ester metílic de fenilalanina en presència de triflat d'escandi. Aquesta obertura es va realitzar amb tres dissolvents diferents i es mostra que els resultats foren millors en presència d'acetonitril. De totes formes, els rendiments van ser més baixos que en els casos en què s'utilitza perclorat de liti com a àcid de Lewis (entrada 9).

En condicions tèrmiques es va provar, també, la síntesi provinent de l'ester metílic de leucina assolint un 70% de rendiment per a l'obertura de l'epòxid tosilat. (entrades 18-19). Per tal d'aconseguir millors condicions de reacció que permetessin la síntesi dels isòsters de dipèptid d'una forma més simple i més ràpida, es van fer diferents proves sota la irradiació de microones. Aquesta reacció es va provar en condicions de microones per a l'epòxid metilat. En aquestes condicions el producte no es va formar quan s'utilitzà perclorat de liti com a àcid de Lewis (entrada 20), però es va formar en un 16% de rendiment, quan la reacció es féu en presència de triflat de calci (entrada 21). De totes formes sembla que les condicions tèrmiques van generar els productes amb millors rendiments en les addicions dels derivats de leucina, ja que en l'entrada 22 es comprova que el rendiment va augmentar fins al 24% en aquestes condicions.

L'entrada 23 mostra la formació de l'isòster de dipèptid derivat de valina en condicions tèrmiques i amb un rendiment del 70%. De la mateixa manera es van preparar els productes derivats dels aminoesters amb una alcohol en la cadena

lateral, que permet introduir un nou grup funcional en l'estructura final de l'isòster (entrades 24 i 25). Aquests productes s'obtingueren en les condicions descrites anteriorment amb un 32 i un 57% de rendiment, respectivament. El major rendiment en l'addició de l'ester metílic de treonina es va donar degut al fet, probablement, que el grup metil extra (comparat amb la serina) permetia una millor solubilitat del grup i, com a conseqüència, un millor avenç de la reacció i un millor rendiment. Aquest fet, a més, va permetre una millor extracció del producte des de la fase aquosa a la fase orgànica i es va aconseguir, per tant, una millor recuperació del producte.

Una de les addicions que es va provar amb aquesta metodologia va ser l'addició d'ester metílic de glicina sobre epòxids. Com ja s'ha comentat, per a realitzar aquesta reacció es va fer una neutralització prèvia del clorhidrat d'aminoester i es va extreure l'aminoester cap a fase orgànica. En el cas de la glicina, en ser un aminoester molt poc voluminós, és soluble en aigua i, per tant, aquest aminoester romagué en la fase aquosa i no es va poder extreure per a utilitzar-lo en la reacció. Quan els clorhidrats d'aminoester passaven d'una determinada mida aquestes condicions de reacció no eren adequades, ja que les proves demostraven que l'epòxid resultava pràcticament inalterat. Aquest resultat ens va portar a pensar que la neutralització del clorhidrat no es duia a terme adequadament en aquestes condicions i calia, per tant, realitzar aquesta neutralització en un pas previ en presència de bicarbonat.

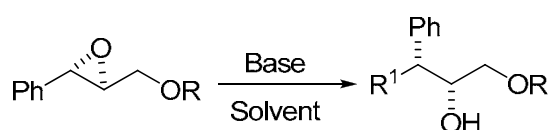
Ens trobarem, però, que els clorhidrats d'aminoester poc voluminosos no es podien neutralitzar eficientment realitzant un rentat amb una solució saturada de bicarbonat. El problema no es trobava, però, en el pas de neutralització, que hauria de realitzar-se sense cap problema. El problema es trobava en la recuperació del producte neutralitzat que es realitzava mitjançant l'extracció dels aminoesters des de la fase aquosa mitjançant la utilització de diclorometà. Els aminoesters poc voluminosos són parcialment o totalment solubles en aigua i la seva solubilitat en dissolvents orgànics augmenta a mesura que posseeixen grups orgànics més voluminosos. Un bon exemple d'aquest fet es troba en l'ester fenílic de triptòfan, que es recuperava totalment en el procés d'extracció del producte des de la fase

### Capítol 3- Lligands

aquosa a la fase orgànica, amb un rentat amb diclorometà, mentre que la glicina romanien en la fase aquosa i era impossible d'extreure en cap dels dissolvents orgànics que es va provar (diclorometà, dietilèter, hexà).

Es van emprar, per tant, mètodes de síntesi d'isòsters diferents depenent dels aminoesters utilitzats i de les característiques fisicoquímiques d'aquests.

Una alternativa que es va plantejar per a resoldre aquest problema fou la neutralització del clorhidrat de glicina en el propi medi de reacció, en el qual la base present en la reacció permetia desprotonar l'amina i obtenir una amina nucleòfila. Els exemples de les proves realitzades es troben resumits en la taula 2.



Entrada	R <sup>1a</sup>	R	Mètode <sup>b</sup>	Base	Rendiment/%	Nº
1	Gly	CH <sub>3</sub>	3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	0	58
2	Gly	CH <sub>3</sub>	3	Et <sub>3</sub> N <sup>c</sup>	0	58
3	Gly	CH <sub>3</sub>	3	DBU <sup>c</sup>	0	58
4	Gly	CH <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>c</sup>	0	58
5	Gly	CH <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>d</sup>	50	58
6	Gly	CH <sub>2</sub> Ph	3	DIPEA <sup>e</sup>	30	59
7	Gly	CHPh <sub>2</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	47	60
8	Gly	CPh <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	53	61
9	L-Ala	CH <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	41	62a
10	L-Ala	CPh <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	17	62b
11	L-Val	CH <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	35	63
12	L-Val	CPh <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	47	64
13	L-Phe	CH <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	0	49
14	D-Ala	CH <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	56	65
15	D-Ala	CH <sub>3</sub>	4	DIPEA <sup>f</sup>	0	65
16	D-Ala	CPh <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>f</sup>	54	66
17	β-Ala	CPh <sub>3</sub>	3	DIPEA <sup>e</sup>	61	67

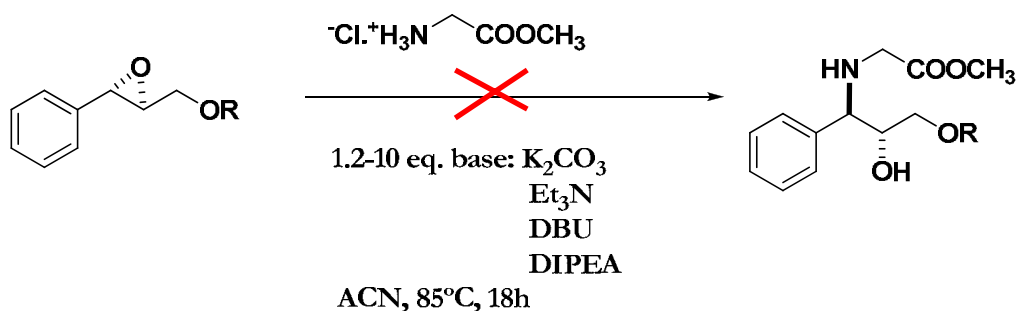
Taula 2. a. R = Ester metílic de l'aminoàcid corresponent. b. Mètode 3: Neutralització del clorhidrat d'aminoester in situ amb una base en el medi en què es realitza l'obertura de l'epòxid; mètode 4: reacció en microones amb la neutralització del clorhidrat d'aminoester in situ amb una base en el medi en què es realitza l'obertura de l'epòxid MW. c. Reacció en acetonitril durant 18h a 65°C. d. Reacció en metanol a 65°C durant 18h amb 10 equivalent d'ester metílic de glicina. e. Reacció en metanol a 65°C durant 18h amb 10 equivalent d'ester metílic de glicina. f. Reacció durant 2h en presència de dioxà i 2 equivalents de triflat de calci.

Es van realitzar diferents proves amb diferents bases que poguessin desprotonar l'amina (entrades 1-4). Sota les condicions de reacció de l'esquema 3, amb 1 o 1,2 equivalents de base, acetonitril com a dissolvent i deixant la reacció



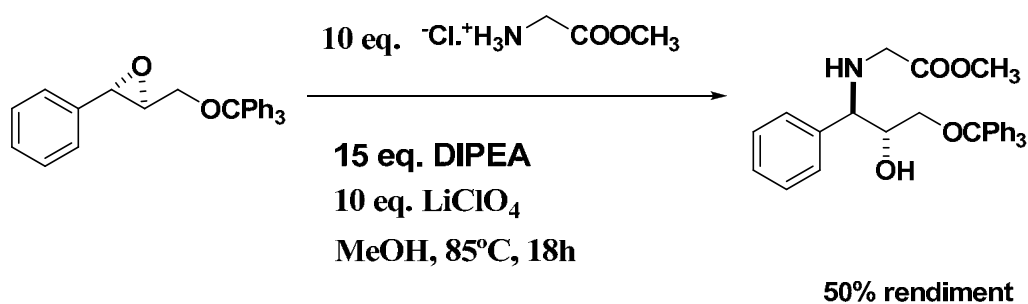
### Capítol 3- Lligands

durant 18 hores a 85°C aquesta reacció no evolucionava i es recuperava el 60% de l'epòxid de partida (esquema 2).



**Esquema 2.** Obertura de l'epòxid amb glicina en presència de diferents bases.

Ja que les condicions de reacció provades fins llavors no eren les adequades, es va provar d'utilitzar altres condicions que poguessin millorar els resultats. Entre aquestes proves es realitzaren les següents: a) es va augmentar la quantitat de base i b) es va introduir perclorat de liti en la reacció, de forma que el medi de reacció contenia un àcid de Lewis que es va coordinar a l'epòxid i va permetre que aquest grup fos més electròfil (entrada 5). El dissolvent es va canviar a metanol, mantenint la temperatura i el temps de reacció (esquema 3). La utilització de metanol com a dissolvent era molt important, ja que el canvi d'aquest dissolvent per un altre alcohol, com ara etanol, podia provocar transesterificacions en l'aminoèster. Es va comprovar que la reacció en presència d'etanol generava l'isòster de dipèptid amb l'etilester en el fragment de l'aminoèster, degut a la transesterificació que es produïa i que substituïa el metilester.



**Esquema 3.** Obertura d'un epòxid enantiopur amb glicina per a obtenir el corresponent isòster de dipèptid.

En aquestes condicions de reacció s'utilitzava diisopropiletilamina (DIPEA), que era una base que presentava prou impediment estèric com per a ser menys nucleòfila que l'aminoèster i, per tant, no generava problemes d'obertura d'epòxid per part de les dues amines presents en el medi de reacció. De la mateixa manera era una base prou forta per a neutralitzar el clorhidrat de l'aminoèster, de forma que

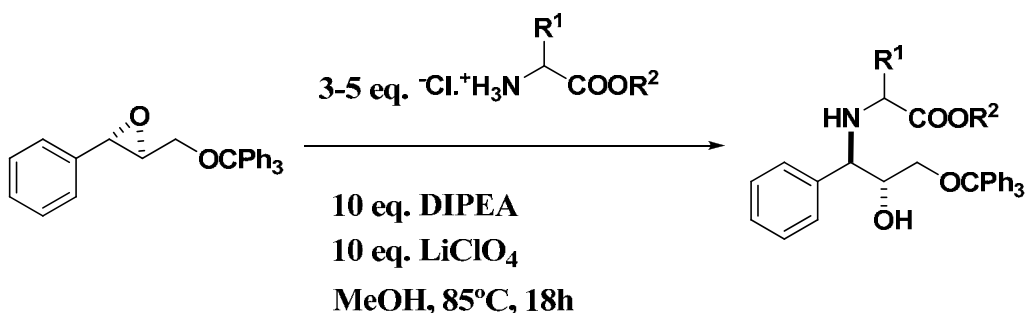
### Capítol 3- Lligands

aquest es trobava en la forma neutra que podia atacar l'epòxid i formar el nou compost.

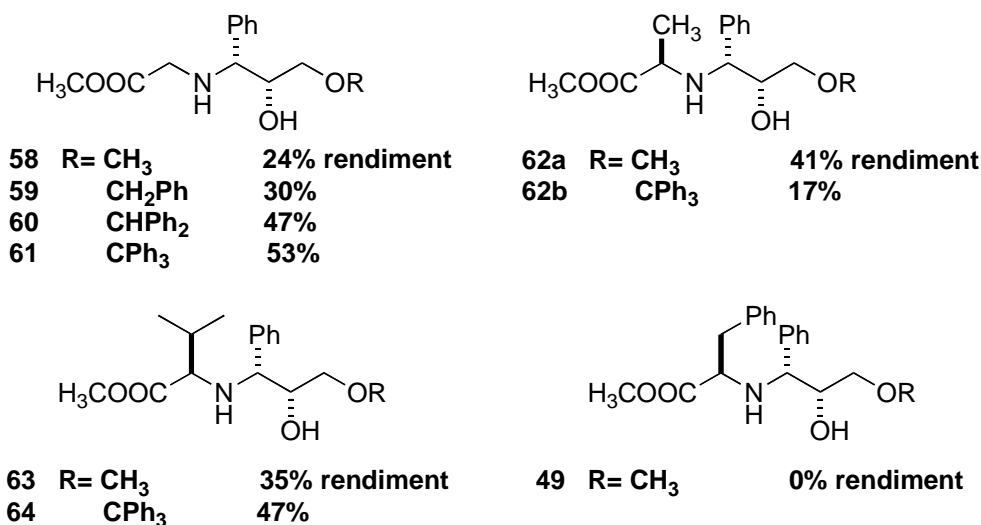
A més, la utilització de metanol en la reacció va facilitar la dissolució dels reactius i aquest fet facilitava l'avenç de la reacció, millorant així els resultats obtinguts amb acetonitril com a dissolvent.

Davant tots aquests canvis es va arribar a aconseguir la formació del producte en un 50% de rendiment. Per tant, la suma dels canvis realitzats en aquesta reacció va permetre l'evolució d'aquesta davant els problemes que presentava la reacció en altres condicions.

Ja que aquestes condicions de reacció eren favorables amb les addicions de glicina, es va intentar realitzar les reaccions amb altres aminoesters, encara que la quantitat de DIPEA utilitzada es va reduir a 10 equivalents (entrades 6-9). La reacció es va produir amb els diferents reactius que es mostren a continuació i es va obtenir els productes que es mostren en l'esquema 4.



**Esquema 4.** Obertura d'un epòxid enantiopur amb diferents clorhidrats d'aminoesters.



**Figura 3.** Isòsters de dipèptid preparats per l'obertura d' epòxids enantiopurs amb aminoesters.

Es va comprovar que la reacció amb glicina funcionava (entrades 7 i 8) en aquestes condicions, malgrat que els rendiments són baixos i es recuperava una gran quantitat d'epòxid. Es pot observar que la reacció amb l'èter tritílic permetia obtenir un rendiment més gran i aquest fet es devia, segurament, a la major solubilitat del producte en dissolvents orgànics que permetia una millor recuperació d'aquest en realitzar les extraccions. A mesura que disminuïa el volum del grup èter disminuïa també el rendiment de la reacció. Es pot observar com el rendiment variava del 24 al 53%, recuperant d'un 44% (l·ligand **58**) a un 30% (l·ligand **59**) de l'epòxid de partida, respectivament.

L'obertura dels epòxids amb alanina (entrades 9 i 10) permetia obtenir els isòsters de dipèptid amb un 41 i un 17%, respectivament, recuperant epòxid de partida en ambdós casos. Es recuperava un 44 i un 68% d'epòxid, valors que es relacionaven directament amb els rendiments. En el cas de l'epòxid metilat, el rendiment de la reacció era més bo i la recuperació de l'epòxid era més petita. En el cas de l'epòxid tritilat, en canvi, el rendiment era molt baix i la recuperació de l'epòxid molt més gran. El rendiment baix obtingut en aquest segon cas es podria explicar per la mala dissolució de la mescla, que impedia als reactius interaccionar correctament i que, per tant, provocava una disminució en el rendiment.

La introducció de la valina (entrades 11 i 12) en l'estructura de l'isòster de dipèptid es duia a terme amb rendiments del 35 i del 47% amb els productes que contenien l'èter metílic i el tritílic (**62a** i **62b**), respectivament. En ambdós casos es recuperava un 40% de l'epòxid de partida, aproximadament.

La mateixa reacció d'obertura de l'epòxid es duia a terme amb un aminoèster més voluminós, la fenilalanina (entrada 13). Sota les condicions de reacció descrites aquesta reacció no evolucionava i no s'obtenia cap tipus de producte, recuperant-se l'epòxid inicial. Es pot suposar que la fenilalanina, en ser més voluminosa, dificultava la neutralització realitzada per una base impedida i la posterior addició sobre l'epòxid. Segurament la resta d'aminoesters menys voluminosos permetien la realització d'aquesta reacció en un sol pas degut a les característiques que els donava la seva estructura menys voluminosa, que podia reaccionar més fàcilment

### Capítol 3- Lligands

amb una base impedida i la corresponent amina tenia més capacitat d'aproximació a l'epòxid susceptible de reaccionar.

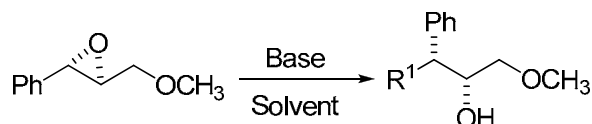
Es comprovava que aquesta reacció no es podia dur a terme per a la fenilalanina, i només es podia realitzar en les condicions descrites en la taula 1.

La reacció es va provar amb els derivats de l'aminoàcid no natural D-alanina, per al qual s'obtenia un 56% de rendiment en condicions tèrmiques (entrada 14) i no es formava producte sota l'efecte de les microones (entrada 15). Aquest resultat era millor que l'obtingut per al derivat de la L-alanina en condicions tèrmiques, malgrat que la diferència no era molt gran.

El percentatge de producte obtingut amb D-Alanina era pràcticament igual amb els epòxids tritilats que amb els metilats (entrades 14 i 16).

La reacció amb  $\beta$ -alanina (entrada 17) permetia la formació d'un isòster de dipèptid amb un 61% de rendiment.

Hi havia altres reaccions que no es donaven de forma fàcil. Un exemple clar era la formació de diferents isòstere amb diferents esters de glicina (taula 3), per a la preparació dels quals calia provar una gran varietat de condicions de reacció (esquema 5).

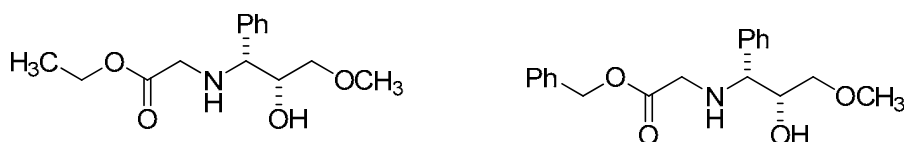


Entrada	R <sup>1a</sup>	Mètode <sup>b</sup>	Rendiment/%	Nº
1	Ester etílic de Gly	3 <sup>c</sup>	3	68
2	Ester benzílic de Gly	3 <sup>d</sup>	0	69
3	Ester benzílic de Gly	3 <sup>e</sup>	0	69
4	Ester benzílic de Gly	4 <sup>f</sup>	1	69
5	Ester benzílic de Gly	4 <sup>c,g</sup>	22	69
6	Ester benzílic de Gly	4 <sup>c,h</sup>	25	69

**Taula 3.** a. R = Ester metílic de l'aminoàcid corresponent. b. Mètode 3: Neutralització del clorhidrat d'aminoèster in situ amb una base en el medi en què es realitza l'obertura de l'epòxid; mètode 4: reacció en microones amb la neutralització del clorhidrat d'aminoèster in situ amb una base en el medi en què es realitza l'obertura de l'epòxid MW. c. Reacció en metanol a 65°C durant 18h amb 10 eq. de perclorat de liti. d. reacció a 150°C durant 20h en acetonitril. e. Reacció a 150°C durant 20h en alcohol benzílic. f. Reacció a 215°C durant 4 dies en alcohol benzílic. g. 1 equivalent de glicina. h. 5 equivalents de glicina.

### Capítol 3- Lligands

En primer lloc es realitzaren les reaccions en condicions tèrmiques (taula 3). En el cas de treballar amb productes que contenien esters etílics(entrada 1), les reaccions es van realitzar amb etanol com a dissolvent per tal d'evitar cap tipus de transesterificació. La reacció per a obtenir aquest isòster generava el producte però amb un rendiment molt baix (f). En el cas de treballar amb l'isòster que contenia ester benzílic de glicina no es podia aconseguir el producte a 150°C durant 20h utilitzant com a dissolvent alcohol benzílic (entrada 2). Es va intentar augmentar la temperatura i deixar-ho durant 4 dies reaccionant. Aquest canvi de condicions va generar només un 1 % del producte (entrada 3). Es va intentar canviar el dissolvent a acetonitril, però aquest dissolvent no va afavorir la formació del producte (entrada 4).



**Figura 4. Productes derivats de l'addició de derivats de glicina sobre epòxids.**

Ja que les condicions tèrmiques no afavorien la formació del producte, es va intentar realitzar la reacció sota l'efecte de les microones. La reacció d'addició de l'ester benzílic de glicina es va realitzar sota l'efecte de les microones, amb una potència de 300 watts, a 120°C durant dues hores, utilitzant el dioxà com a dissolvent i en presència de triflat de calci (entrada 5). El producte es va obtenir, en aquest cas, amb un 22% de rendiment, de forma que es pot concloure que les condicions en microones van ser més favorables per a la formació del producte davant de la formació en condicions tèrmiques.

Per tal d'intentar augmentar el rendiment d'aquesta reacció es va provar un augment de la quantitat d'aminoester a 5 equivalents (entrada 6), però sembla que el rendiment augmentava molt poc en aquestes condicions, passant del 22 al 25% de rendiment (figura 4).

Per a la preparació d'aquells productes que no es podien obtenir a partir de l'addició dels clorurs d'àcid dels aminoesters sobre els epòxids “in situ” (figura 3), es van provar unes condicions de reacció diferents.

Per tant, a partir dels experiment realitzats, es podia concloure que l'addició d'aminoesters poc voluminosos sobre epòxids enantiopurs es podia realitzar seguint un mètode en un sol pas, en el qual es neutralitzava el clorhidrat i es realitzava l'obertura de l'epòxid in situ.

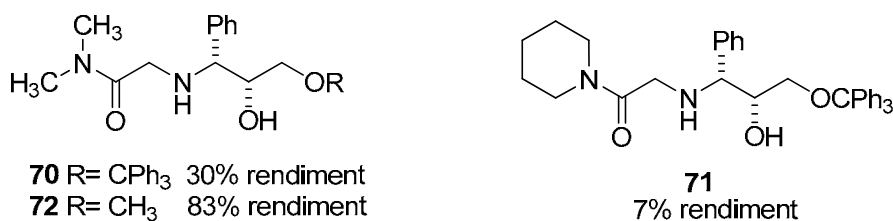
### b. Modificació d'isòsters de dipèptids

Les propietats físico-químiques dels isòsters de dipèptid depenen dels substituents presents en la molècula. Durant la realització d'aquest treball experimental es va pensar en la possibilitat de modificar els isòsters de dipèptid obtinguts realitzant algun tipus de variació en els substituents de les molècules.

Analitzant les característiques d'aquestes molècules es va pensar en la possible modificació del grup ester de l'aminoàcid per tal de convertir-lo en un grup amida.

Aquest grup, biocompatible, va permetre generar diferents volums en la molècula i introduir característiques electròniques de caràcter diferent.

En la figura següent es descriuen les molècules formades que es van sintetitzar directament a partir dels isòsters de dipèptids.

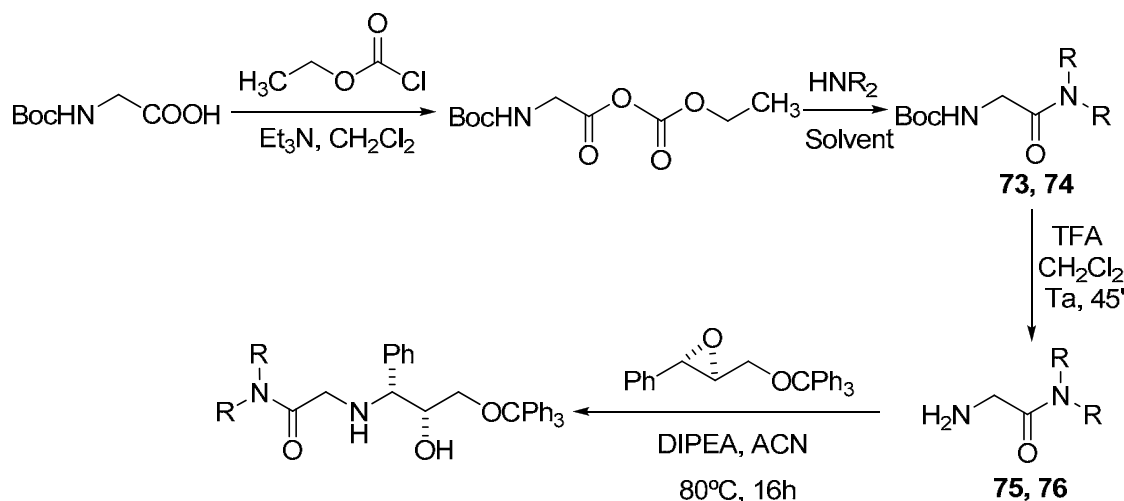


**Figura 5. Estructures derivades de modificacions en isòsters de dipèptids.**

Aquests productes es van preparar per reacció directa dels isòsters de dipèptid amb dimetilamina o piperidina, respectivament, sota l'efecte de les microones. Després d'una hora de reacció es van obtenir els productes però es va recuperar una gran quantitat dels isòsters de dipèptid de partida. Es va pensar que augmentar el temps de reacció permetria millorar els rendiments.

Per a la síntesi de les estructures de la **70 a la 72**, es va pensar en la possibilitat de realitzar la síntesi seguint l'esquema següent:

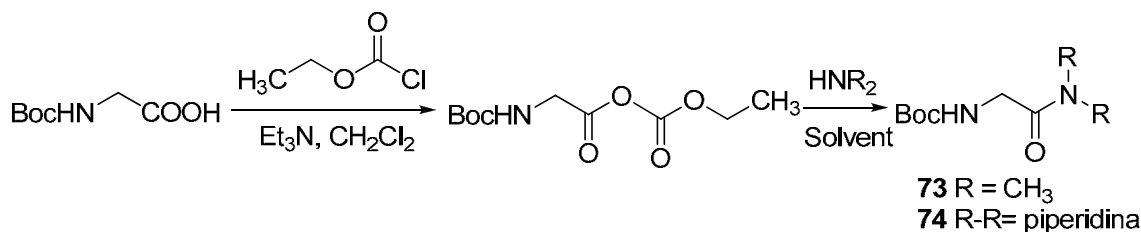
### Capítol 3- Lligands



**Esquema 5. Ruta sintètica per a la obtenció d'isòsters de dipèptids modificats.**

El seguiment d'aquest esquema de síntesi no va permetre finalment la obtenció del producte final, malgrat que els productes intermedis s'obtenien amb bon rendiment.

Els productes **73 i 74**, corresponents a l'aminoàcid glicina amb dos grups protectors, el grup tert-butoxicarbonil i el grup amida, es van sintetitzar després de dos passos de reacció i amb els rendiments descrits en la taula següent:



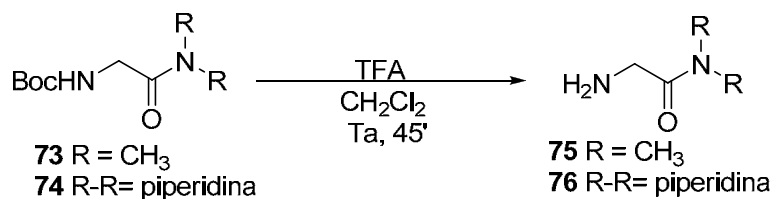
Entrada	NHR <sub>2</sub>	Rendiment (%)	Nº
1	Dimetilamina aquosa	25	73
2	Piperidina	98	74

**Taula 4. Síntesi de glicina protegida.**

El millor rendiment que es va obtenir en la formació de l'aminoàcid que contenia piperidina es devia, molt probablement, a la millor recuperació d'aquest en els rentats amb dissolvents orgànics. El fet de posseir grups més voluminosos permetia que aquesta molècula fos més afí a la fase orgànica que l'anàloga molècula **73**, que es trobava més retinguda en la fase aquosa.

### Capítol 3- Lligands

La desprotecció del grup tert-butoxicarbonil es va realitzar en presència d'àcid trifluoroacètic i es van obtenir els resultats descrits en la taula següent:

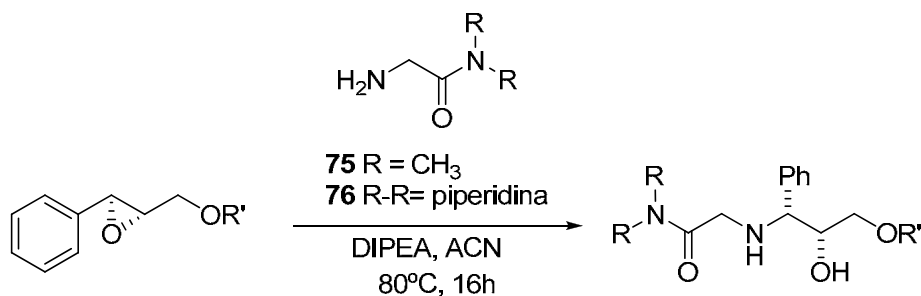


Entrada	NHR <sub>2</sub>	Rendiment (%)	Nº
<b>1</b>	Dimetilamina aquosa	Quantitatiu	75
<b>2</b>	Piperidina	Quantitatiu	76

**Taula 5. Desprotecció del grup Boc.**

Es pot comprovar que la desprotecció d'aquest grup fou totalment efectiva en ambdós casos, obtenint els productes **75 i 76** en forma de sòlids blanc de forma quantitativa.

Posteriorment es va intentar realitzar l'addició dels aminoàcids obtinguts (**75 i 76**) sobre epòxids enantiomèricament purs, tal com s'indica en la taula següent:



Entrada	R	R'	Rendiment (%)	Nº
<b>1</b>	CH <sub>3</sub>	CPh <sub>3</sub>	0	70
<b>2</b>	Piperidina	CPh <sub>3</sub>	0	71
<b>3</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	72

**Taula 6. Obertura d'epòxids enantiomèricament purs amb glicina protegida.**

Segons els resultats obtinguts es despenia que aquest últim pas de reacció no funcionava de forma adequada. De fet, en el cru de reacció semblava que s'havia format una petita part de l'isòster de pèptid modificat, juntament amb altres productes, però la purificació d'aquests crus no va permetre aïllar la petita porció de producte que s'havia format.

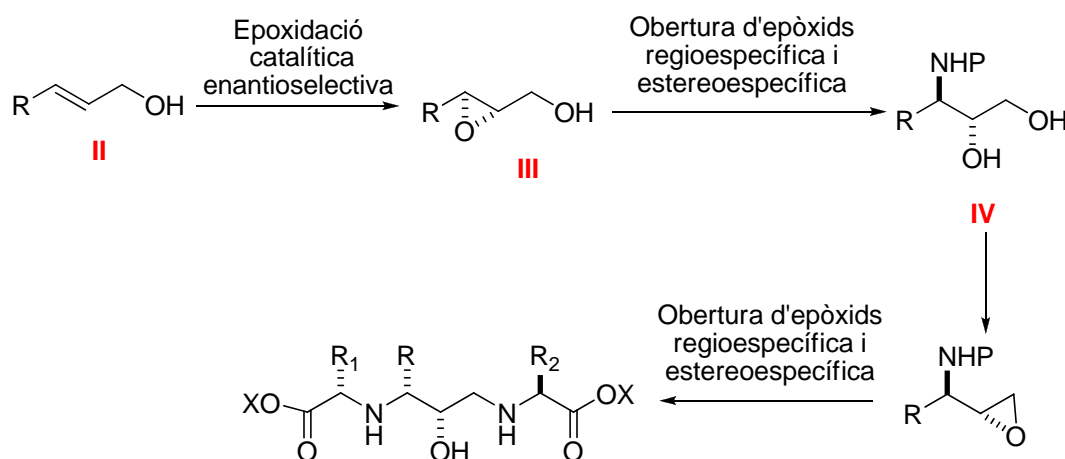
Aquesta ruta sintètica, per tant, no es va utilitzar per a realitzar aquestes modificacions en isòsters de dipèptids.



Les modificacions, però, es van realitzar de forma més eficient per reacció directa dels isòsters de dipèptids amb dialquilamines, per a formar les corresponents amides en un sol pas de reacció.

### c. Isòsters de tripèptid

Els isòsters de pèptids sintetitzats fins al moment contenien dues baules, que feia possible mimetitzar dipèptids. El mateix mètode sintètic, però, es pot utilitzar per a obtenir isòsters de tripèptids. La síntesi dels isòsters de tripèptids es representa en l'esquema 6.

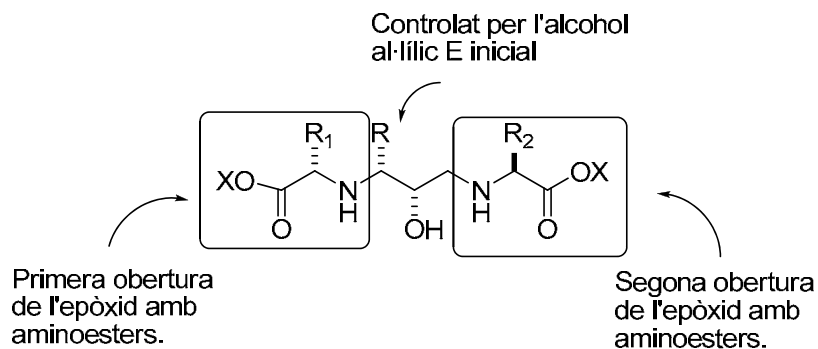


Esquema 6. Ruta sintètica dissenyada per a forma els isòsters de tripèptids.

En primer lloc es va realitzar l'epoxidació asimètrica, una posterior obertura d'aquest epòxid amb un aminoèster va generar l'isòster de dipèptid. Una reacció de ciclació va permetre formar l'epòxid terminal, que era susceptible de reaccionar amb aminoesters per a formar isòsters de tripèptids.

Els isòsters de tripèptid contenien diversos centres quirals, dos dels quals estaven controlats per la pròpia estereoquímica dels aminoesters i els altres venien determinats per l'alcohol al·lílic inicial i l'epoxidació enantioselectiva (figura 5).

### Capítol 3- Lligands

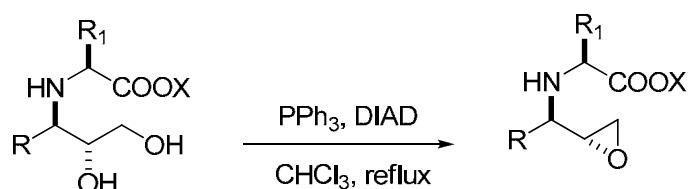


**Figura 5. Estereoquímica dels isòsters de tripèptids.**

Per a preparar aquests productes es van realitzar diferents proves de formació d'epòxids terminals, que es descriuen en l'esquema 7.

A partir de l'epòxid terminal **78**, que es descriu més endavant en aquest treball, es van sintetitzar isòsters de tripèptids per obertura enantioselectiva d'aquest epòxid.

Els passos que es van seguir per a la síntesi d'aquests lligands són els següents: en primer lloc es va sintetitzar l'epòxid quiral corresponent; després es va realitzar l'obertura d'aquest epòxid amb un aminoèster, de forma que es va preparar un isòster de dipèptid; llavors es va formar un epòxid terminal que és susceptible d'un nou atac per part d'un aminoèster, obtenint el corresponent isòster de tripèptid. La formació dels epòxids terminals es va fer seguint la ruta que es descriu en l'esquema 7.

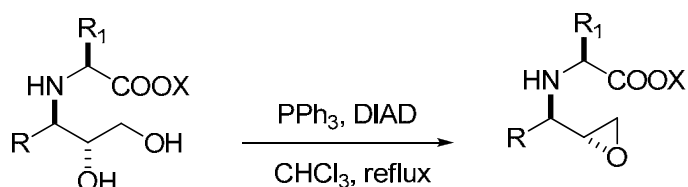


**Esquema 7. Formació d'epòxids terminals.**

L'epòxid terminal es podia preparar a partir de l'aminodiol (esquema 7) provinent de l'obertura directa de l'epòxid de Sharpless. Aquest es sotmetia a les condicions de Mitsunobo (1,5 equivalents de diisopropilazadicarboxilat i 1,5 equivalent de trifenilfosfina a reflux en el diclorometà) per a poder generar el producte. S'obtenia, així, l'epòxid terminal amb retenció de la configuració.

En la taula següent es descriuen els epòxids terminals que es van sintetitzar i els rendiments obtinguts en cadascun d'ells.

### Capítol 3- Lligands

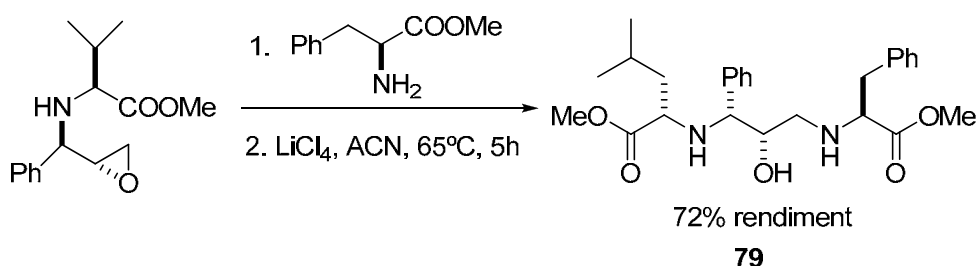


Entrada	Aminoalcohol	Rendiment (%)	Nº
1	51	1	77
2	53	86	78

**Taula 4. Epòxids terminals formats a partir dels corresponents aminoesters.**

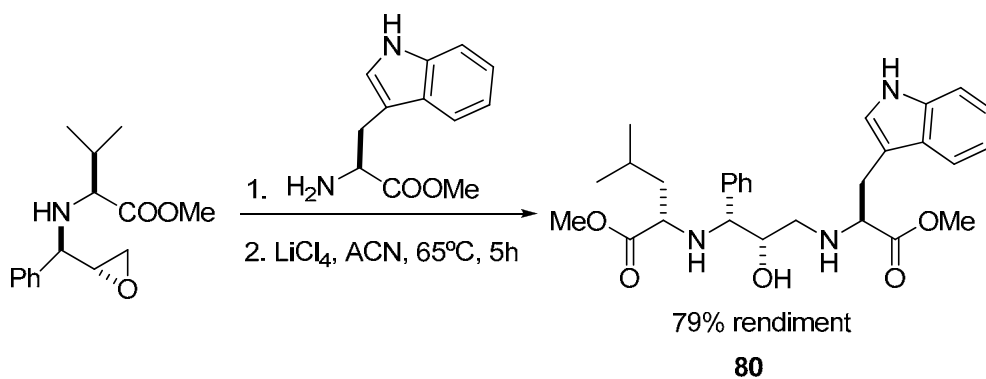
Sembla que aquesta síntesi es pot realitzar amb els dos substrats, obtenint bon rendiment amb el producte **78**. En la síntesi del producte **77**, però, va existir un problema en la purificació del producte que va provocar que el rendiment global fos molt baix, ja que part del producte de reacció es va perdre durant el procés de purificació.

El següent esquema mostra l'obertura dels epòxids terminals amb aminoesters per a obtenir isòstere de tripèptid.



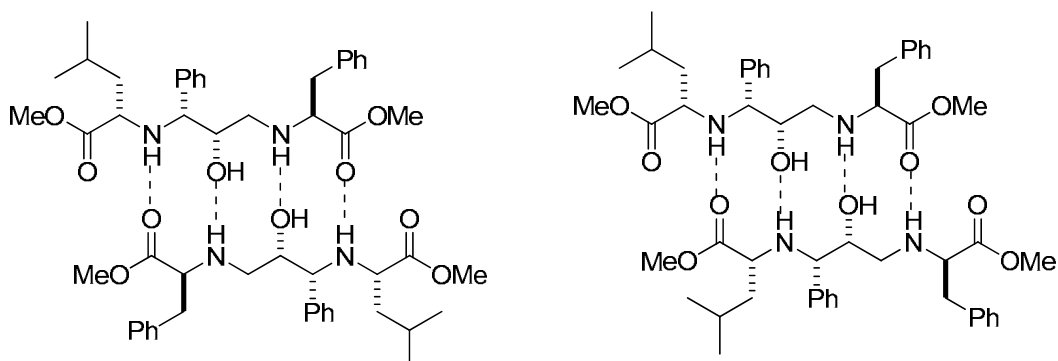
En aquest cas l'isòster de tripèptid es va generar de forma fàcil amb un 72% de rendiment.

Un altre exemple de la síntesi d'aquests compostos es recull en l'esquema següent.



D'aquesta forma es va obtenir un altre isòster de tripèptid amb bon rendiment.

Els isòsters de tripèptids són molècules que presenten grups amino, alcohol i oxígens, grups que són susceptibles de formar enllaços d'hidrogen. Aquest fet ens va portar a pensar en la possibilitat que aquest tipus de molècules posseïen propietats de reconeixement molecular. Més concretament, es va pensar en la possible existència d'autoreconeixement entre les molècules de tripèptid (esquema 8).



**Esquema 8. Isòsters de tripèptid que poden presentar propietats d'autoreconeixement entre els seus grups funcionals.**

Per tal de confirmar o descartar l'existència d'aquest tipus d'interaccions es van realitzar unes sèrie de proves utilitzant l'eina de la ressonància magnètica nuclear de protó.

Es van prendre mesures dels desplaçaments químics dels hidrògens presents en la molècula **79** a diferents concentracions. Quan les dissolucions es trobaven en condicions diluïdes, la interacció entre les molècules era més baixa i, per tant, hi havia menys probabilitat de formació dels enllaços d'hidrogen. A mesura que augmentava la concentració de les molècules en la dissolució, la probabilitat de formar aquests enllaços era molt més elevada i les interaccions entre les molècules enllaçants eren més visibles. Aquest fet es podia veure reflectit en els desplaçament químics que presentaven tots aquells grups hidrogen que interaccionaven formant un enllaç d'hidrogen, ja que el desplaçament químic era diferent en un grup enllaçant i en un grup no enllaçant.

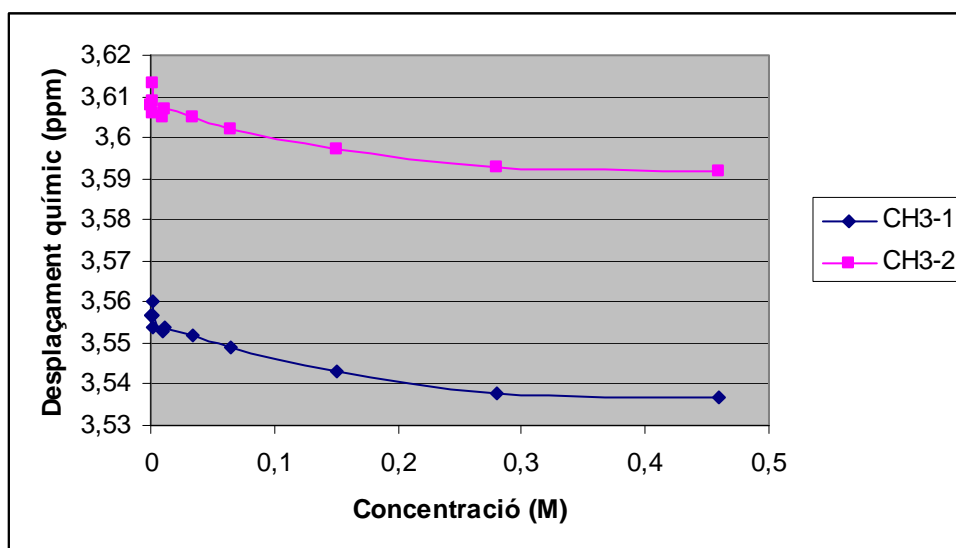
### Capítol 3- Lligands

Les mesures que es van prendre es troben descrites en la taula 5 i van mostrar una petita variació del desplaçament químic dels protons corresponents als metils dels esters metílics de la molècula **79**.

Concentració/ (mol/l)	Desplaçament/ ppm	Desplaçament/ ppm
0,00016	3,557	3,608
0,00088	3,554	3,606
0,00100	3,56	3,613
0,00182	3,557	3,609
0,01000	3,553	3,605
0,01060	3,554	3,607
0,03400	3,552	3,605
0,06500	3,549	3,602
0,15000	3,543	3,597
0,28000	3,538	3,593
0,46000	3,537	3,592

**Taula 5. Desplaçament químic dels protons metílics a diferents concentracions.**

Aquesta variació es representa de forma més visual en la representació gràfica de la figura 6.

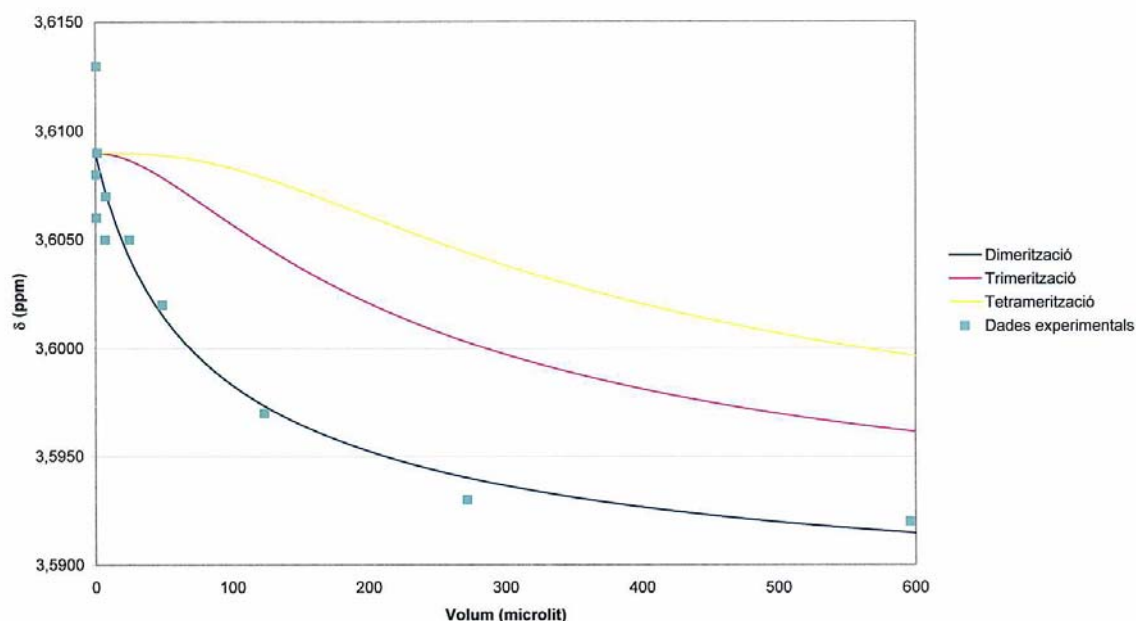


**Figura 6. Variació dels desplaçaments químics en funció de la concentració de la dissolució.**

Les dades anteriors es van ajustar a un model matemàtic per a dimerització, utilitzant un programa de càlcul que realitzà l'ajust de les corbes als mínims quadrats.<sup>1</sup> Això va permetre minimitzar la suma de quadrats residuals,  $\Sigma(\delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{calc}})^2$ , per poder trobar els millors valors de la constant de dimerització. Els resultats mostrats en la taula 5, corresponents a les dades introduïdes, mostraven que la constant d'associació generada per aquest programa presentava un valor de 3,2, que era un valor molt petit.

### Capítol 3- Lligands

El programa de càlcul va generar el valor de la constant d'equilibri després d'adaptar les dades experimentals relatives als desplaçaments químics experimentals a una corba. Els resultats d'aquest càlculs, de forma gràfica, es poden observar en la figura següent:



**Figura 7.** Gràfic que mostra els resultats dels càlculs i com s'adapta la corba de dimerització als punts experimentals.

En aquesta figura es pot veure com la corba blava, que és la del procés de dimerització, es correspon a les dades experimentals i es podia adaptar la corba als desplaçaments químics experimentals. Les corbes de trimerització i tetramerització, però, no es corresponien de cap manera als desplaçaments químics introduïts. Aquest fet ens indicava que en la solució existia un procés de dimerització de les molècules, però no s'observava ni trimerització ni tetramerització.

El valor de 3,2 en la constant de dimerització va permetre calcular les concentracions dels diferents productes en solució. La concentració del dímer era de 0,33 molar, mentre que la concentració del monòmer es corresponia al valor de 0,34 molar. Després d'aquests càlculs es podia concloure que la concentració del dímer era pràcticament igual a la concentració del monòmer, tenint una mescla del dos en la solució que era l'objectiu del nostre estudi.

### *Capítol 3- Lligands*

---

Aquest valor indicava que l'associació d'aquest dels isòsters de tripèptids en solució era molt baixa i, per tant, la formació d'enllaços d'hidrogen entre elles es va considerar pràcticament nul·la.

## 2.3. Conclusions.

Com a resultat d'un estudi sistemàtic de condicions de reacció, s'ha aconseguit realitzar la síntesi de diferents isòsters de pèptids. L'estudi particular per a cadascun del aminoesters utilitzats en les reaccions ha permès preparar els isòsters de dipèptids per a tots els casos plantejats, fins i tot en aquells casos en què el plantejament inicial no permetia obtenir cap producte de reacció.

S'han desenvolupat diferents mètodes per a preparar els isòsters de dipèptid, cadacun dels quals és adient per a la síntesi d'un grup de molècules:

En els casos en què es treballa amb clorhidrats d'aminoesters poc voluminosos cal neutralitzar l'aminoester in situ, en el medi de reacció, i realitzar l'obertura en condicions tèrmiques o sota els efectes de microones.

En els casos en què es treballa amb clorhidrats d'aminoesters voluminosos, en canvi, cal realitzar una neutralització prèvia i després addicionar els aminoesters als epòxids.

El repte de la síntesi d'isòsters de pèptids no s'ha aturat en la síntesi d'isòsters de dipèptids, sinó que s'ha aconseguit sintetitzar isòsters de tripèptids. La introducció d'un aminoàcid més en l'estructura s'ha dut a terme a partir de la formació d'epòxids terminals i després l'obertura d'aquests amb l'aminoester corresponent.

A més, s'han estudiat les propietats d'autoreconeixement d'aquest tipus de molècules mesurant els canvis en els desplaçaments químics d'un isòster de tripèptid a diferents concentracions. Aquest estudi ens indica que aquests isòsters formen una petita quantitat de dímers en dissolució, mostrant una constant d'associació amb un valor baix.

S'ha aconseguit, per tant, sintetitzar de forma eficient d'isòsters de dipèptids i tripèptids i estudiar les propietats d'aquests de reconeixement d'aquests últims.

## 2.4. Bibliografia

1. Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M.A. *Org. Lett.*, **2006**, *18*, 3895-3898.



### 3. Reaccions de transferència d'hidrogen.

#### 3.1. Introducció.

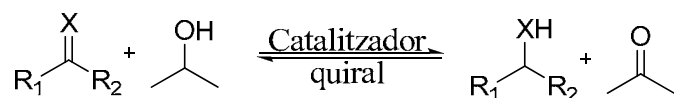
En aquests casos, l'activació del catalitzador requereix la presència d'una base. Les reaccions de transferència d'hidrogen són processos molt útils per a la formació d'alcohols quirals per reducció de cetones.

En les reaccions de transferència d'hidrogen el producte obtingut pot ser el mateix que en les reaccions de reducció, però en aquestes el reactiu no és el dihidrogen. Per tant, d'aquí s'obtenen els avantatges de no haver de treballar amb reactors a pressió i de treballar en condicions més suaus.

Les fonts d'hidrogen que s'utilitzen en les reaccions de transferència d'hidrogen són diverses i es detallen a continuació. Algunes són molècules orgàniques, com hidrocarburs (ciclohexè o ciclohexadiè) primaris o secundaris; altres alcohols primaris o secundaris (metanol, alcohol benzílic o 2-propanol) o l'àcid fòrmic i les seves sals.

D'aquestes fonts d'hidrogen, les més importants i més utilitzades es redueixen a la utilització d'isopropanol (IPA) i d'àcid fòrmic en presència de trietilamina (TEAF).<sup>1</sup>

La utilització d'isopropanol en aquesta reacció permet l'oxidació d'aquest alcohol a cetona mentre es realitza la reducció del corresponent grup carbonílic a alcohol (esquema 1).



**Esquema 1. Reacció de transferència d'hidrogen en presència d'isopropanol, en forma de reacció d'equilibri.**

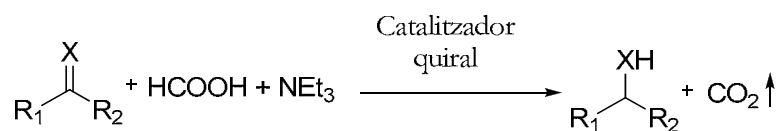
Aquesta reacció és un procés d'equilibri regulat pels potencials d'oxidació de les parelles carbinol/cetona. Per tal d'afavorir la reacció de transferència d'hidrogen, l'isopropanol s'utilitza en excés en la reacció i es posa en forma de dissolvent.

Quan les conversions de la reacció són baixes la reacció segueix un control estrictament cinètic i l'enantioselectivitat és més elevada. Quan la conversió augmenta, però, el control que segueix la reacció és, en part, termodinàmic ja que augmenta la conversió de la reacció reversa. Aquest fet pot provocar la disminució de l'enantioselectivitat de la reacció.

Aquest problema es pot reduir eliminant l'acetona del medi de reacció a mesura que es va produint destil·lant-la, per exemple.

Una de les metodologies més emprades per a la realització d'aquests processos consisteix en la generació d'un catalitzador metàl·lic a partir de precursors i un compost orgànic.<sup>3</sup> Com a activadors s'utilitzen els carbonats o alcòxids de sodi i potassi.

En el cas d'utilitzar l'àcid fòrmic com a agents de transferència d'hidrogen, la mescla habitual utilitzada és àcid fòrmic: trietilamina 5:2. amb aquesta mescla s'evita el problema de l'equilibri de la reacció, ja que el producte de la oxidació de l'àcid fòrmic és el diòxid de carboni, que és un gas que s'elimina en els sistemes oberts i, per tant, desplaça l'avenç de les reaccions (esquema 2).<sup>2,1a,1c</sup>



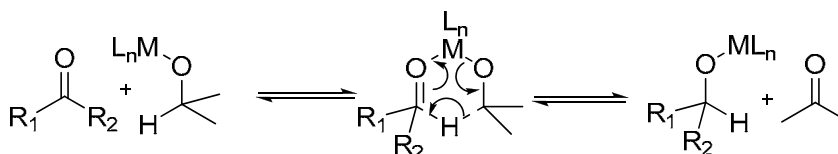
**Esquema 2. Reacció de transferència d'hidrogen utilitzant la mescla azeotròpica d'àcid fòrmic i trietilamina.**

### 3.1.a. Mecanismes

Hi ha dos mecanismes que regeixen les reaccions de transferència d'hidrogen.

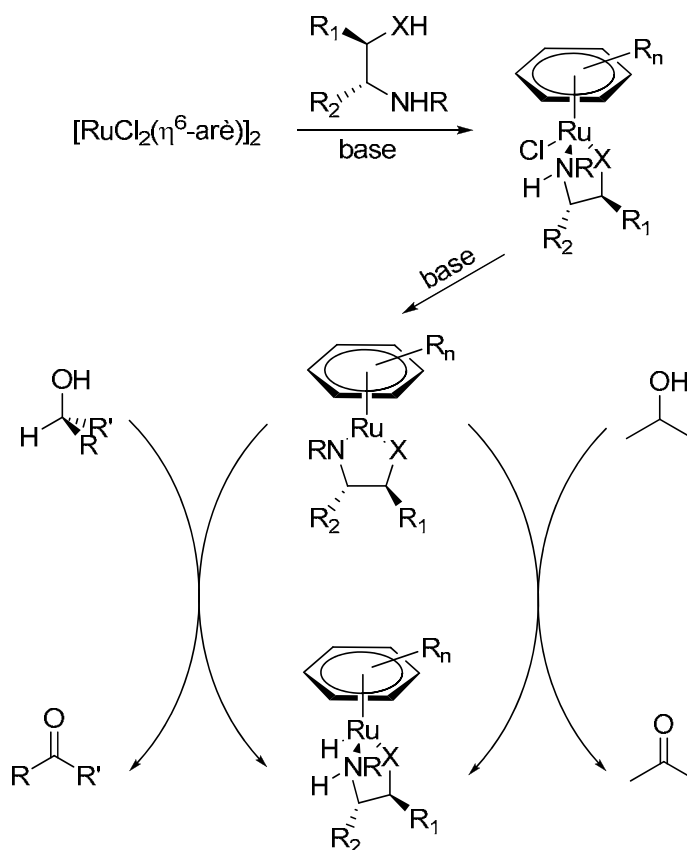
La primera que es descriu és la transferència d'hidrogen directa (esquema 3), en la qual es forma un complex en el qual el donador i l'acceptor d'hidrogen estan coordinats al metall. El metall coordina els reactius de forma que aquests es presenten en la orientació correcta per a realitzar una transferència d'hidrogen concertada.<sup>3,1c</sup>

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen



**Esquema 3.** Transferència d'hidrogen directa a través d'un procés concertat.

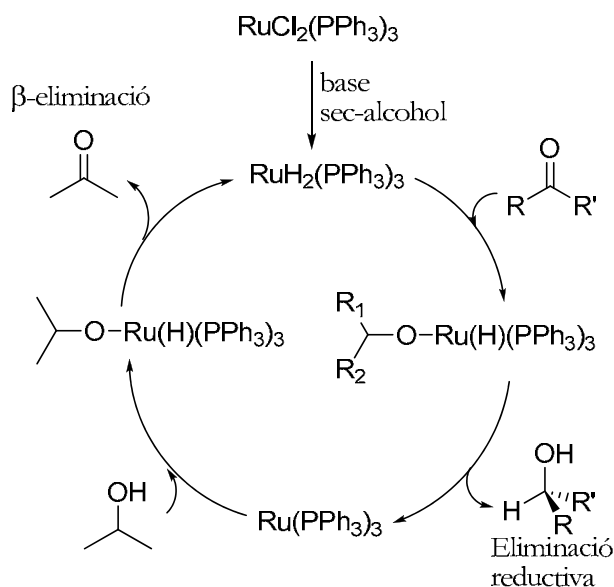
El segon dels mecanismes que es descriu inclou una ruta en la qual es forma un hidrur metàl·lic intermedi, degut a la interacció del catalitzador amb el donador d'hidrogen. Després es realitza la transferència de l'hidrur metàl·lic al substrat. D'aquesta manera el donador d'hidrogen i l'acceptor d'aquests interactuen de forma separada amb el metall en moments diferents. Un exemple es veu reflectit en la reacció de l'esquema 4, en què l'isopropanol transfereix l'hidrur al complex intermedi format entre el lligand i el metall, i després és aquest el que transfereix l'hidrogen al substrat.<sup>1b,1c</sup>



**Esquema 4.** Cicle catalític on l'intermedi d'hidrur de ruteni transfereix l'hidrogen via una catàlisi bifuncional metall-lligand.

Un exemple es veu reflectit en la reacció de l'esquema 4, en què l'isopropanol transfereix l'hidrur al complex intermedi format entre el lligand i el metall, i després és aquest el que transfereix l'hidrogen al substrat.

Un altre exemple d'aquesta via es troba en el mecanisme de reacció descrit en l'esquema 5, en el qual l'hidrogen es transfereix a través d'una espècie metàl·lica que conté dos hidrògens.<sup>1c</sup>



**Esquema 5.** Cicle catalític on es forma un intermedi de dihidrur de ruteni que transfereix l'hidrogen.

En aquesta via el substrat es coordina directament al complex de ruteni, que li transfereix l'hidrogen, generant l'alcohol quiral per eliminació reductiva. El complex de ruteni dihidrogen es regenera per coordinació d'isopropanol que cedeix un hidrogen i que s'allibera en forma de cetona a través de  $\beta$ -eliminació.

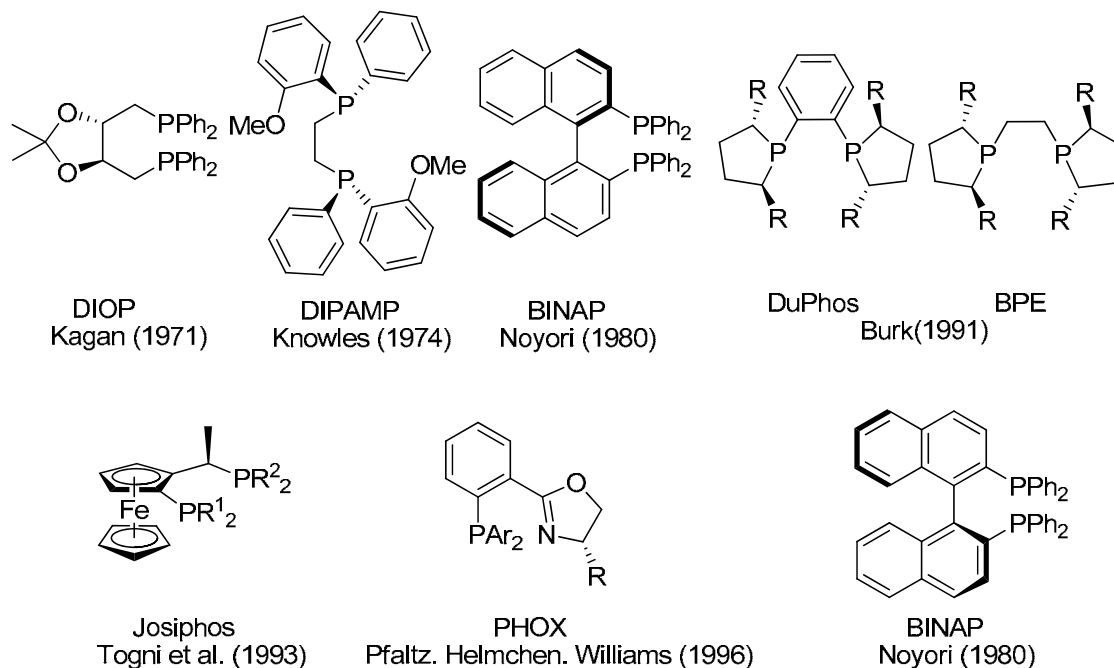
### 3.1.b. Lligands

Hi ha una gran varietat de lligands que es coneixen per a aquesta reacció i molts tenen propietats diferents.

Històricament es van utilitzar fosfines quirals com a lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen, ja que aquests lligands havien estat proposats com a bons catalitzadors en les reaccions d'hidrogenació en presència de ruteni, rodi o

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

iridi. Per tant, es van utilitzar com a lligands moltes fosfines terciàries i difosfines bidentades com la DIOP, BINAP, DuPhos,... (figura 1) que donen lloc a els productes quirals amb enantioselectivitats superiors al 90%.<sup>5,1a</sup>



**Figura 1. Fosfines utilitzades com a catalitzadors en les reaccions d'hidrogenació catalítica i en les de transferència d'hidrogen.**

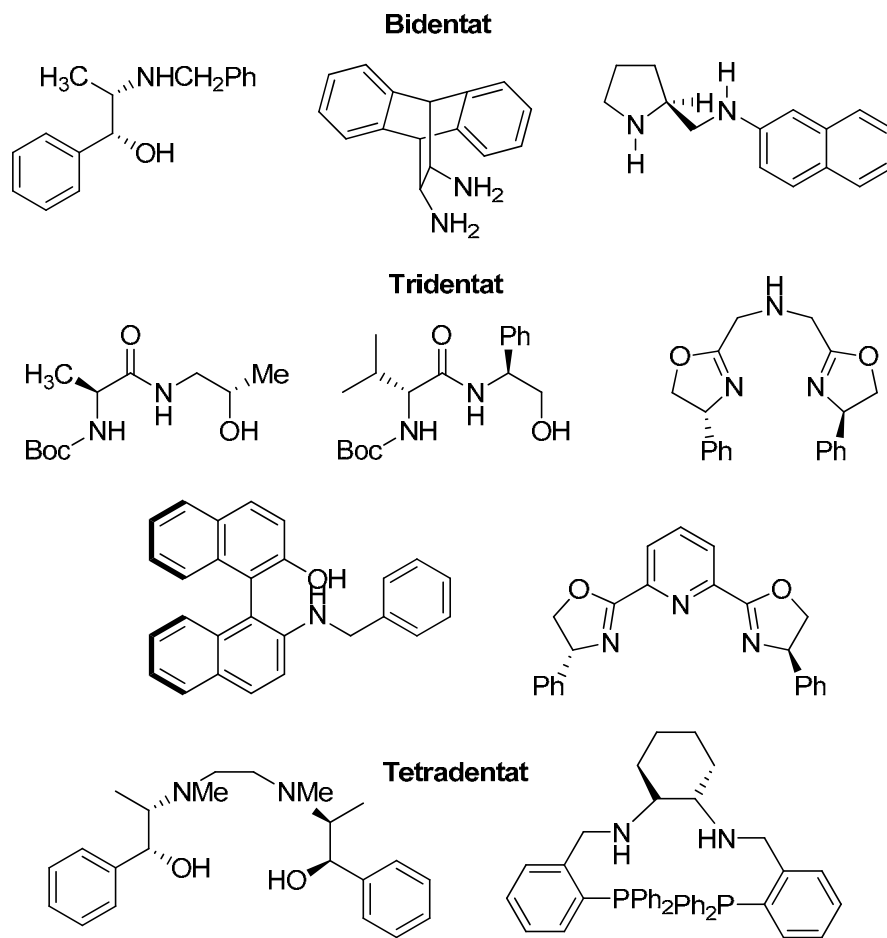
De totes formes, aquests lligands van perdre el seu pes específic davant els lligands quirals que contenen nitrogen, degut a l'elevada activitat que presentaven aquests últims per a la transferència d'hidrogen.

De forma general, però, s'han utilitzat com a àtoms donadors el nitrogen, l'oxigen, el fòsfor, el sofre o l'arsenic (figura 2).

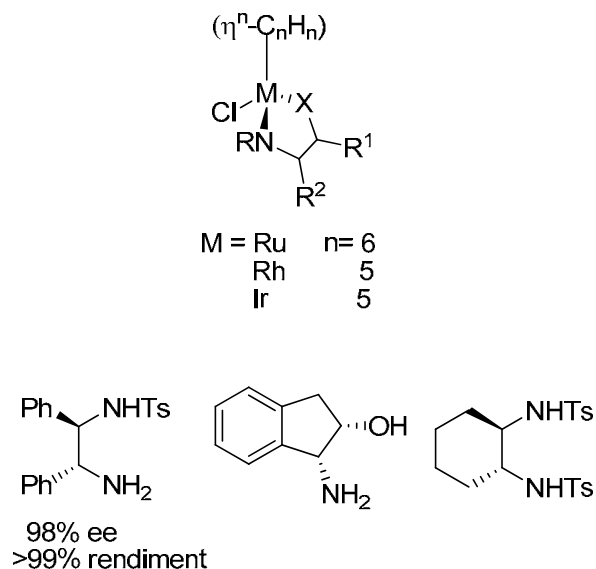
En la figura 2 es poden observar lligands bidentats, tridentats i tetradentats i, entre ells, es troben els lligands que actuen com a aniónics o com a neutres.<sup>6,1c</sup>

Entre aquests lligands, els que es presenten amb majors enantioselectivitats són els 1,2-aminoalcohols i les diamines monotosilades. Aquests lligands es coordinen amb ruteni, rodi o iridi, per tal de formar el complex catalític que permetrà obtenir bones enantioselectivitats. Acostumen a formar complexos- $\pi$  "half sandwich" com el Ru-arè o els Rh-ciclopentadienil o Ir-ciclopentadienil. El complex de Noyori és un dels més àmpliament utilitzat i que dona bons resultats (figura 3).<sup>7,1c</sup>

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

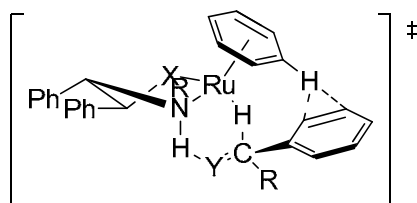


**Figura 2.** Lligands quirals per a les reaccions de transferència d'hidrogen que generen els productes amb enantioselectivitats superiors al 90%.



**Figura 3.**  $\beta$ -aminoalcohols i amines N-tosilades utilitzats com a catalitzadors en les reaccions de transferència d'hidrogen.

Quan s'utilitza el complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arè})]_2$  com a precatalitzadors amb lligands pròtics, el que opera com a catalitzador és un catalitzador bifuncional metal·ligand.<sup>8,1c</sup> El fragment  $\eta^6\text{-arè}$  contribueix a la estabilització de la interacció del  $\text{C}(\text{sp}_2)\text{H}$  i  $\pi$  de l'estat de transició (figura 4).

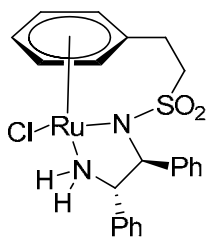


**Figura 4.** Estat de transició de Ru en la reacció de transferència d'hidrogen.

Els complexos de ruteni amb 1,2-aminoalcohols donen lloc a les millors activitats catalítiques en isopropanol. En canvi, l'àcid fòrmic inhibeix la seva activitat catalítica, segurament perquè impedeix la desprotonació dels alcohols i impedeix, per tant, la catàlisi realitzada pel lligand aniònic.

Els complexos de ruteni derivats de diamines tosilades són, en canvi, actius catalíticament en TEAF.

Al volum de lligands utilitzats per a la catàlisi de les reaccions de transferència d'hidrogen s'han introduït les catalitzadors de ruteni amb una cadena enllaçant extra (figura 5), que fa que aquests lligands tinguin tres punts d'ancoratge al metall. S'ha demostrat que aquests lligands donen lloc a una enantioselectivitat, en el productes, major a la obtinguda amb els lligands que no posseeixen aquesta cadena lateral coordinant.<sup>9,1c</sup>

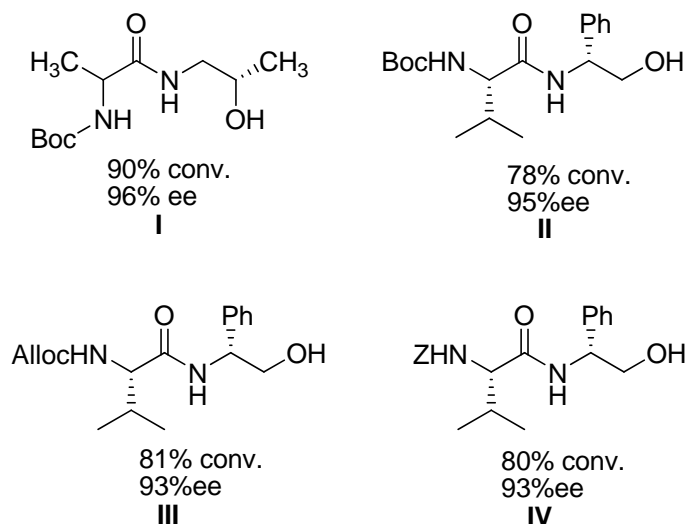


**Figura 5.** Lligands amb una cadena lateral coordinant.

En aquests últims anys s'han desenvolupat, també, els lligands modulars derivats de dipèptids que catalitzen la reacció de transferència d'hidrogen en presència de ruteni arribant a obtenir els alcohols quirals amb bones enantioselectivitats i bons rendiments.

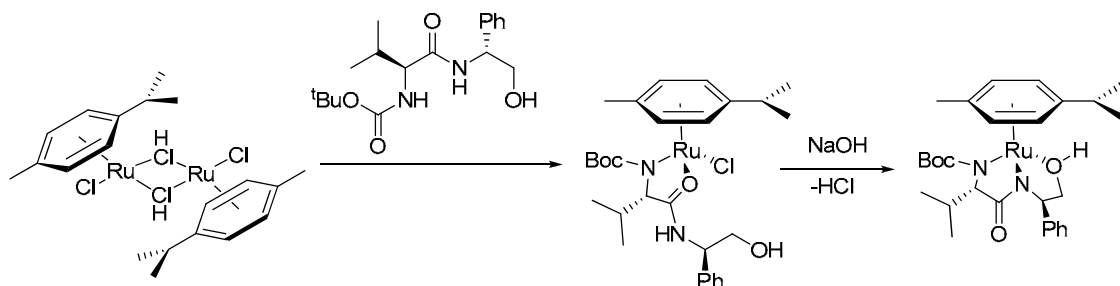
### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

Per a arribar a les molècules que catalitzen la reacció de forma adequada es preparen grans llibreries que permeten provar una quantitat elevada de catalitzadors. D'aquí s'extreuen certes estructures que presenten millors resultats (figura 6) en les reaccions de transferència d'hidrogen sobre acetofenona en presència de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})]_2$  i isopropanol.<sup>10</sup>



**Figura 6. Anàlegs de dipèptids utilitzats com a catalitzadors en les reaccions de transferència d'hidrogen.**

Per al lligand II (figura 6) s'estudia el catalitzador actiu per a la reacció. Per a forma-lo es mescla el lligand amb el  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})]_2$  amb una relació 2:1. Després s'addiciona un equivalent de sosa a la mescla i s'observa (per RMN de protó), que es forma un espècie en la que tant el carbamat desprotonat com l'amida coordinen el metall (figura 7).<sup>11,10</sup> S'observa que es forma un complex de ruteni de 18 electrons, en contrast amb el comportament del catalitzador de Noyori  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})]_2$  i Ts-DPEN que genera un complex de 16 electrons.<sup>3a,b</sup> Aquest complex participa, per tant, en un procés concertat en el que es produeix una transferència simultània de l'hidrur i el protó entre el donador d'hidrogen i el substrat.<sup>12,11,10</sup>



**Esquema 6. Coordinació del lligand amb el ruteni en i canvi de coordinació en presència de base.**



S'ha estudiat quina és l'estructura del catalitzador actiu a partir de l'estudi dels complexos de l'esquema 6, que es mostren amb diferents coordinacions segons els equilibris representats que permeten el canvi del complex dicoordinat al tricoordinat.<sup>9</sup>

Aquest lligands poden ser, per tant, catalitzadors interessants per a aquest tipus de reaccions que tenen un elevat potencial degut a la gran varietat de lligands que es poden preparar canviant un sol residu de l'anàleg de pèptid.

### **3.1.c. Aplicacions**

Les reaccions de transferència d'hidrogen serveixen per a realitzar reduccions de grups carbonils, majoritàriament.

Els grups carbonils es poden reduir en presència de diferents lligands formant complexos amb metalls com el ruteni,<sup>13,1a</sup> el rodi<sup>14</sup> o l'iridi.<sup>15,14c</sup>

En concret, les alquil aril cetones són substrats sensibles tant a l'impediment estèric com a les propietats electròniques dels substituents de l'anell aromàtic. D'entre aquestes, les cetones més impedides donen lloc a enantioselectivitats i rendiments baixos. De fet, l'alcohol derivat de les tert-butilcetones s'obté amb configuració oposada al d'altres alquil aril cetones. Això es deu a l'elevat volum de la cetona que força l'aproximació d'aquest substrat per la cara oposada a la de les altres alquilletones.

En el cas de les acetofenones amb substituents electroatracients en els grups benzílics es dona la transferència dels hidrurs elevades conversions, mentre que els substituents electrodonadors no afavoreixen les esmentades conversions.

Els resultats de la reacció de transferència d'hidrogen depenen de la cetona estudiada, del dissolvent de la reacció, de les condicions generals de reacció o dels catalitzadors que s'empren en les reaccions. Per això és interessant conèixer quins d'aquests paràmetres s'han optimitzat arribant a obtenir bons resultats.

Entre els catalitzadors que s'han estudiat per a la reacció de transferència d'hidrogen destaca el catalitzador de Noyori (que està format per  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})]_2$  i (1R, 2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol), que actua en aquesta reacció tant en

presència d'isopropanol com de TEAF en el medi de reacció i que dona lloc a la transferència d'hidrogen sobre substrats com l'acetofenona o la propiofenona amb enantioselectivitats superiors al 97%.

Les reaccions de transferència d'hidrogen s'utilitzen, també, per a la reducció de dobles enllaços. Els estudis en què s'han realitzat reduccions de dobles enllaços per transferència d'hidrogen mostren que els complexos actius que permeten que la catàlisi d'aquesta reacció amb bons resultats depenen dels metalls utilitzats i són el ruteni i el rodi els metalls que donen lloc a millors resultats.

Una tercera reacció en la qual el procés de reducció per transferència d'hidrogen és molt important és la reducció d'imes. Aquesta reacció s'utilitza àmpliament per a l'obtenció de productes farmacèutics de gran aplicació, com la morfina o els productes farmacèutics basats en isoquinolines.

Els estudis realitzats mostren que els resultats en les reaccions de transferència d'hidrogen per a la reducció d'imes depenen de diferents factors: els additius que es posin en la reacció, els metalls que formin el complex catalític actiu o el tipus d'imes que es volen reduir.

En el cas del additiu, s'observa que la presència de TEAF en la reacció facilitava la reducció d'imes per transferència d'hidrogen amb bons resultats, ja que aquest additiu afavoria la reducció de les imes.

Pel que fa als metalls que formen els complexos catalítics, s'observa que els complexos de rodi actuen amb una major conversió que els corresponents complexos de ruteni, però són aquests últims els que donen lloc a una millor enantioselectivitat.

En quant als estudis relacionats amb el substrat, aquests indiquen que les imes cícliques generen millors enantioselectivitats i rendiments que les acícliques.

La suma de totes les observacions permeten, avui dia, afirmar que les condicions de reacció en la transferència d'hidrogen sobre imes estan ben estudiades i establertes.

La reducció directa de qualsevol dels tres grups comentats, ja siguin grups carbonils o imes o dobles enllaços, permet l'obtenció directa de productes

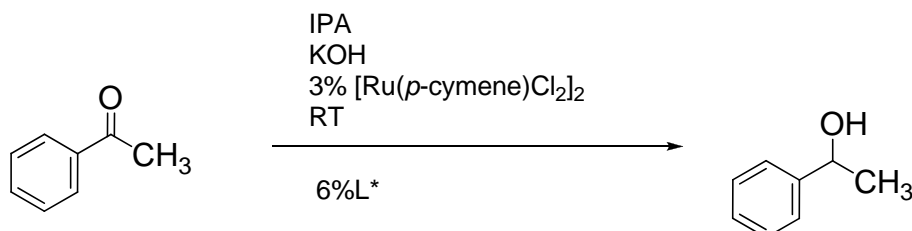
enantiopus d'un elevat valor afegit. Però la reacció de transferència d'hidrogen permet, a més, la realització de resolució cinètica de mescles racèmiques de productes. Aquesta aplicació ha estat estudiada, amb gran èxit, en el cas de la resolució cinètica d'alcohols secundaris racèmics amb catalitzadors basats en ruteni. Aquesta reacció ha mostrat gran eficiència, ja que la diferència de reactivitat d'un dels enantiòmers amb el reactiu enantiopur és prou elevada per a permetre la resolució d'aquests dos. En el cas concret en què la resolució de mescles racèmiques s'ha realitzat amb el catalitzador de Noyori s'han obtingut enantioselectivitats superiors al 90%. De totes formes, en trobem amb una limitació intrínseca de la resolució cinètica, que es troba en el fet que el rendiment d'aquesta no pot superar el 50%.

Per a millorar els resultats referents al rendiment de la reacció existeix una alternativa, realitzar un procés de resolució cinètica dinàmica.

Aquesta tècnica es pot dur a terme en el cas de la reacció de transferència d'hidrogen degut a la reversibilitat de la reacció realitzada sobre cetones i en presència d'isopropanol. En aquesta reacció el mateix catalitzador s'utilitza per a la reducció de grups carbonils i per a la reacció inversa, per tant, a partir dels alcohols es poden obtenir de forma reversible cetones i tornar a reduir a alcohol amb una configuració determinada. D'aquesta manera es pot anar obtenint l'alcohol enantiopur i arribar a rendiments superiors al 50%.

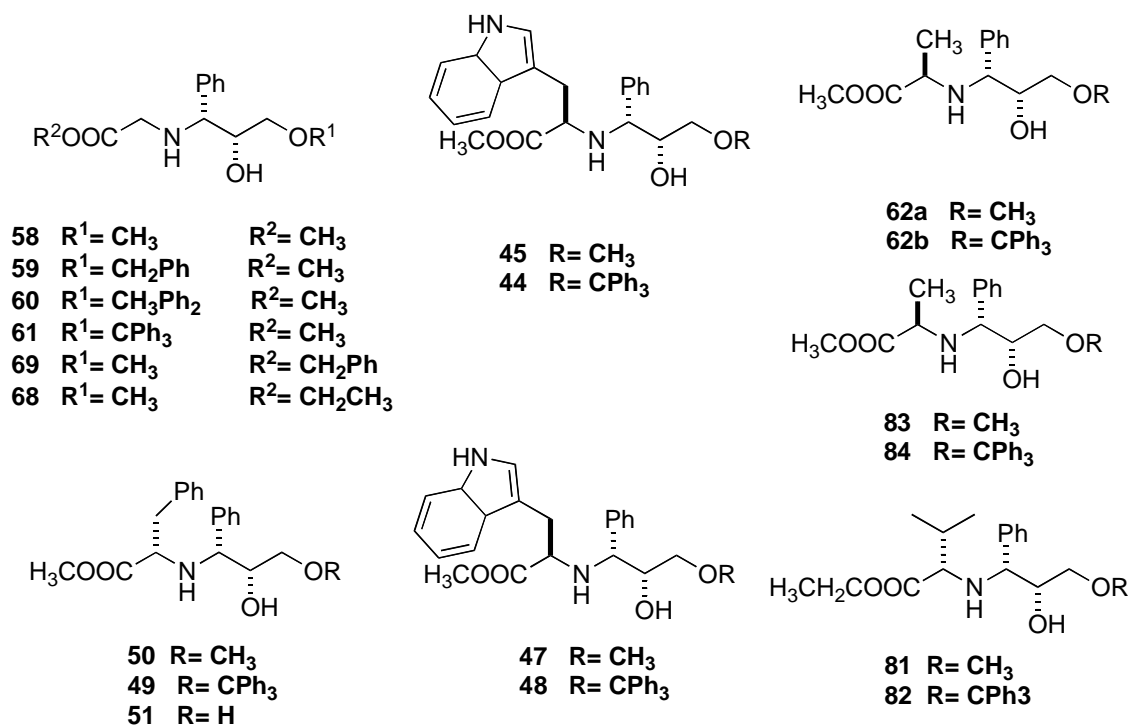
### 3.2. Resultats i discussió de resultats

Els diferents lligands amb estructura d'isòster de dipèptid preparats es van assajar primer en la hidrogenació per transferència catalitzada per ruteni de l'acetofenona ( esquema 1).



**Esquema 1. Reacció de transferència d'hidrogen sobre l'acetofenona.**

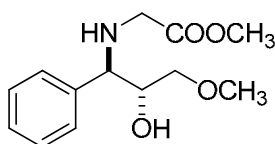
Es van fer proves per a la reacció de transferència d'hidrogen catalitzades per diferents lligands, per tal de veure amb quin d'ells s'obtenien millors resultats en aquestes reaccions de transferència d'hidrogen.



**Figura 1. Lligands utilitzats com a catalitzadors en la reacció de transferència d'hidrogen.**

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

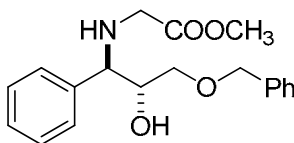
Es van realitzar una sèrie d'experiments amb reaccions de transferència d'hidrogen amb diferents lligands. Els resultats dels experiments es mostren en les taules exposades a continuació. En aquestes taules es representa l'evolució amb el temps de la conversió i de l'enantioselectivitat de la reacció de l'esquema 1 amb cadascun dels lligands.



Lligand	t(h)	Conversió (%)	ee (%)
<b>58</b>	1	2	62
	2	3	64
	4	4	64
	23	7	78

**Taula 1. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 58.**

En la taula 1 es pot comprovar con l'enantioselectivitat de la reacció va arribar fins a 78% en 23 hores, obtenint, així, un resultat prou bo. La conversió, en canvi, es va mantenir molt baixa durant l'evolució de la reacció. Calia, per tant, trobar algun lligand que aconseguís millorar els resultats, sobretot els relacionats amb la conversió.

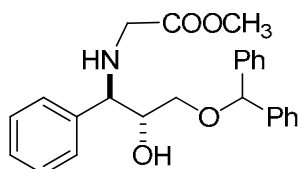


Lligand	t(h)	Conversió (%)	ee (%)
<b>59</b>	1	4	41
	2	6	33
	4	7	40
	20	10	44

**Taula 2. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 59.**

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

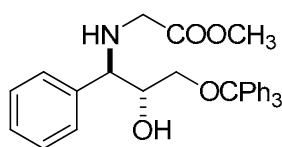
En la taula 2 es pot comprovar que l'efecte de l'augment de volum que implica l'existència del grup benzhidril en l'èter, provocava una millora poc notable de la conversió però també implicava una important caiguda de l'enantioselectivitat.



Lligand	T(h)	Conversió (%)	ee (%)
<b>60</b>	1	7	29
	2	11	22
	4	17	23
	22	23	23

**Taula 3. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 60.**

Amb la introducció del grup benzhidril en l'èter del lligand, la caiguda de l'enantioselectivitat s'agreuja, arribant a resultats baixos. La conversió continua pujant, però molt lentament. Aquest fet provoca que els resultats finals mostrin conversions i enantioselectivitats baixes amb 22 hores de reacció.

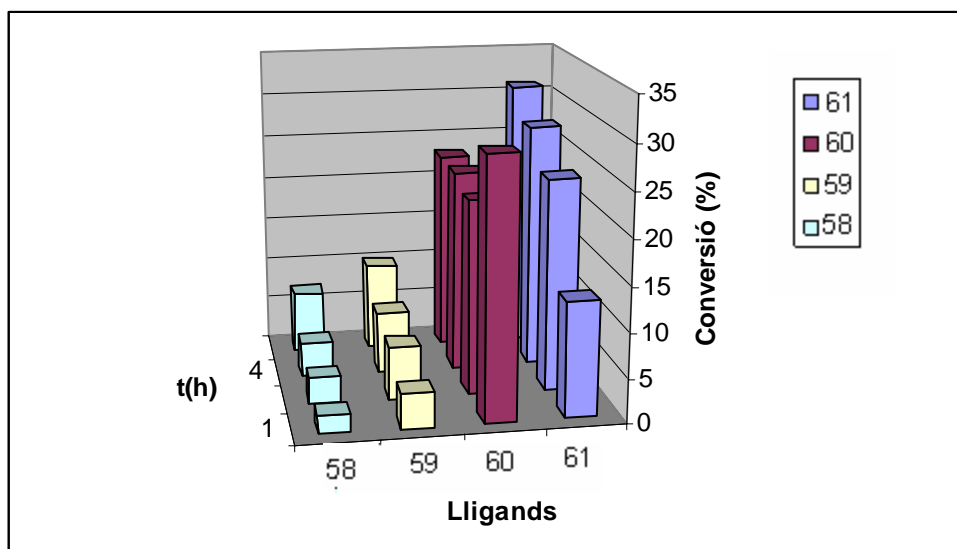


Lligand	T(h)	Conversió (%)	ee (%)
<b>61</b>	0.7	13	1
	2	24	11
	4	28	9
	20	31	12

**Taula 4. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 61.**

El lligand **61**, que contenia un grup tritil, va provocar una caiguda més forta de l'enantioselectivitat i un petit augment de la conversió. La taula 4 confirma la tendència d'aquesta reacció, que presentava enantioselectivitats més elevades amb lligands amb feble impediment estèric i presentaven conversions baixes, en tots els casos.

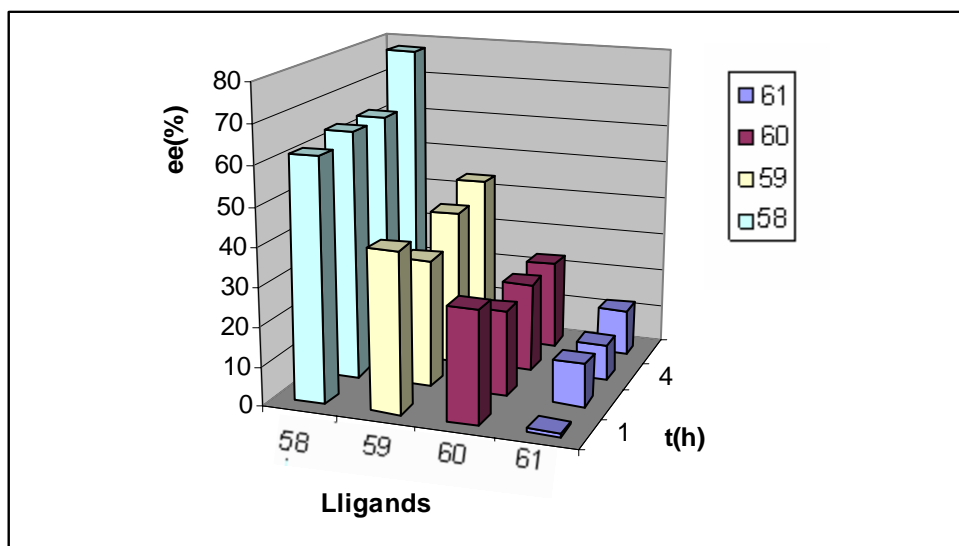
Els resultats obtinguts amb els diferents lligands (taules 1-4) es van recollir en les figures següents per tal de facilitar la comparativa. Es podia concloure fàcilment que aquests lligands influeien de diferent manera sobre l'avenç i l'enantioselectivitat de la reacció. Els lligands divergeien en el grup èter, que anava augmentant de volum des del lligand **58** fins al **61**. L'enantioselectivitat de la reacció anava augmentant a mesura que disminuïa el volum del grup èter i la diferència d'enantioselectivitat entre els lligands era molt gran. En el cas del lligand **58** l'enantioselectivitat va arribar al 78%, aconseguint valors prou bons a 23 hores de reacció (figura 2). La reacció, però, era lenta i la conversió era baixa amb qualsevol dels lligands provats (figura 3).



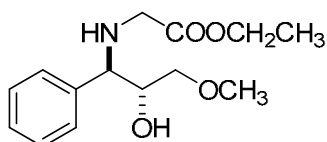
**Figura 2. Comparativa de les conversions obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.**

La següent figura mostra la comparació entre les enantioselectivitats que es van obtenir amb els diferents lligands quirals.

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen



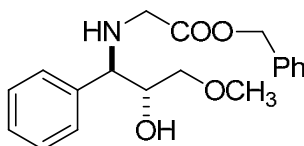
**Figura 3.** Comparativa de les enantioselectivitats obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.



Lligand	t(h)	Conversió (%)	ee (%)
68	1	3	23
	2	4	19
	4	4	21
	22	4	18

**Taula 5.** Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 68.

En aquesta taula es mostra l'estudi de l'efecte del lligand **68**, en el qual es va modificar el grup ester, respecte el lligand 68 (que era el que generava millors resultats en enantioselectivitats). La introducció de l'ester etílic va provocar un dramàtic descens de l'enantioselectivitat i un estancament en les conversions.



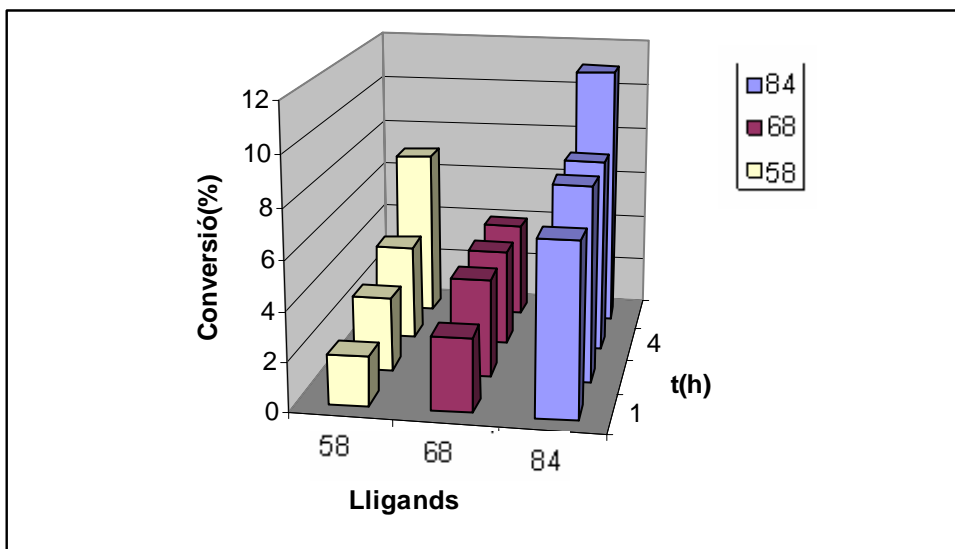


Lligand	t(h)	Conversió(%)	ee (%)
<b>84</b>	1	7	44
	2	8	30
	4	8	25
	22	11	1

**Taula 6. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 84.**

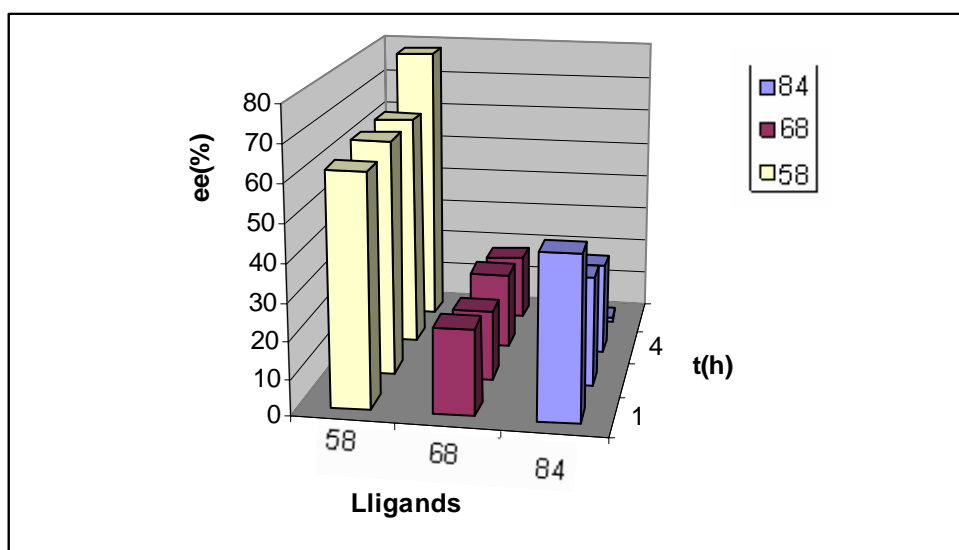
Es va aprofitar la modularitat dels lligands per a modificar el grup ester. En aquest cas, la presència de l'ester benzílic va provocar una millora de l'enantioselectivitat d'aquesta reacció al cap d'una hora, però aquesta enantioselectivitat es va anar perdent amb el temps. Una possible explicació per a aquest pèrdua d'enantioselectivitat es pot trobar en la flexibilitat del lligand, per la zona de l'aminoester. Aquesta flexibilitat del lligand va poder provocar un canvi en l'estructura del catalitzador a mesura que passava el temps i va poder forçar, per tant, la formació de l'altre enantiòmer en la reacció de transferència d'hidrogen, induint a la disminució de l'enantioselectivitat.

En les figures següents es mostra l'evolució dels resultats dels experiments en funció del grups ester que presentava el lligand.



**Figura 4. Comparativa de les conversions obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.**

En la figura 4 s'indica que la conversió va arribar a uns millors valors amb el lligand que conté l'ester benzílic. De totes formes, els números absoluts ens mostren que aquesta conversió era molt baixa en tots els casos.



**Figura 5. Comparativa de les enantioselectivitats obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.**

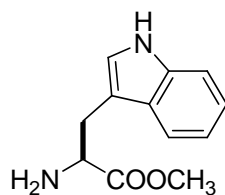
En la figura 5 es mostra que els millors resultats es van obtenir amb el lligand que conté l'ester metílic de glicina, de forma que els altres grups esters van generar enantioselectivitats més baixes.

Fins al moment s'havien estudiat els resultats que mostraven els lligands provinents de l'obertura dels epòxids amb aminoesters poc voluminosos, com són els aminoesters de glicina. Un nou punt de modularitat del lligand es trobava en l'aminoester introduït. Només partint d'aminoàcids naturals es poden estudiar una gran varietat de grups amb característiques físico-químiques totalment diferents.

En les taules següents es mostren els efectes dels lligands derivats del triptòfan, que és un aminoàcid molt més voluminós que la glicina i que conté un grup amino aromàtic, que podria arribar a interaccionar per a formar el complex catalític.

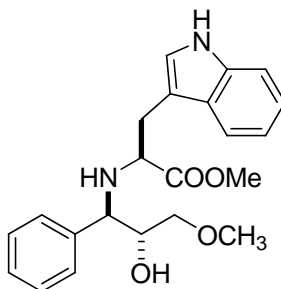
En la taula 7 es veu l'efecte que l'ester metílic de triptòfan produïa com a lligand quiral en la reacció de transferència d'hidrogen. En aquesta veiem que l'enantioselectivitat de la reacció era baixa i, a més, no augmentava amb el pas del temps. La conversió sí que evolucionava amb el temps, i es produïa un augment lent d'aquesta.

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
Ester metílic de triptòfan	1	12	24
	2	15	24
	4	22	26
	22	34	24

**Taula 7. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand ester metílic de triptòfan.**

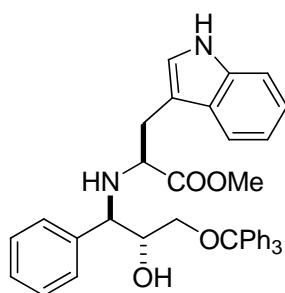


Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>45</b>	1	22	2
	2	34	2
	4	37	2
	22	45	3

**Taula 8. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 45.**

El següent lligand estudiat va mostrar una enantioselectivitat més baixa que els resultats obtinguts amb l'ester metílic de triptòfan , però una conversió que evolucionava al llarg del temps fins arribar a valors més elevats que els mostrats en la taula anterior.

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

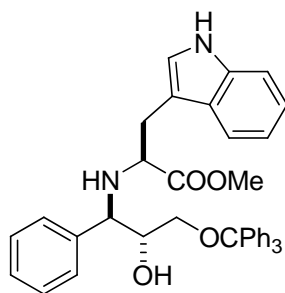


Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>44</b>	1	30	8
	2	43	7
	4	55	7
	21	91	8

**Taula 9. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 44.**

La introducció del grup tritil, que és un grup voluminós, influïa fortament en la conversió de la reacció, ja que va permetre que aquesta arribi al 91% després de 21 hores. Les enantioselectivitat, però, no responien de la mateixa manera i va mostrar valors molt baixos.

Per tal de fer un estudi més ampli de la reacció es a realitzar unes proves utilitzant menys potassa en la reacció, un 0.6% de potassa, i els resultats van ser els següents:



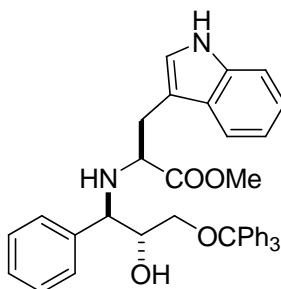
Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>44 -KOH</b>	1	1	2
	2	1	4
	4	2	4
	21	4	1

**Taula 10. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 44.**

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

En la taula 10 es podia comprovar que l'efecte de la variació de la quantitat de potassa va implicar que empitjoressin els resultats, tant en conversió com en enantioselectivitat.

Es van estudiar, també, els efectes del canvi de la temperatura de la reacció. Aquesta reacció es va realitzar a 0°C, enlloc de fer-la a temperatura ambient, i els resultats es troben resumits en la taula següent:



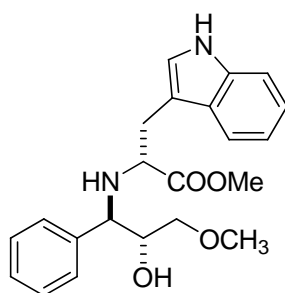
Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>44 -0°C</b>	1	2	5
	2	2	4
	4	2	1
	21	4	6

**Taula 11. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 44.**

Aquesta disminució de la temperatura no va millorar l'enantioselectivitat de la reacció, que és un dels efectes que s'acostumaven a observar amb el control de la temperatura. La conversió, però, sí que es va veure afectada per aquesta regulació tèrmica. La conversió disminuïa dràsticament, mostrant que la interacció de les molècules a 0°C era molt més petita que la que es produïa a temperatura ambient.

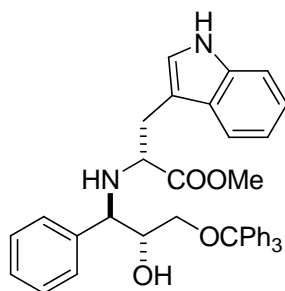
En la taula 12 s'estudia l'efecte dels lligands derivats del triptòfan no natural, observant que les conversions eren molt elevades (tal com s'observava en la taula 9) i amb excessos enantiomèrics una mica més alts que en aquell cas. De totes formes, els resultats eren anàlegs als presentats en la taula 9.

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>47</b>	1	31	17
	2	43	15
	4	59	15
	22	87	13

**Taula 12. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 47.**

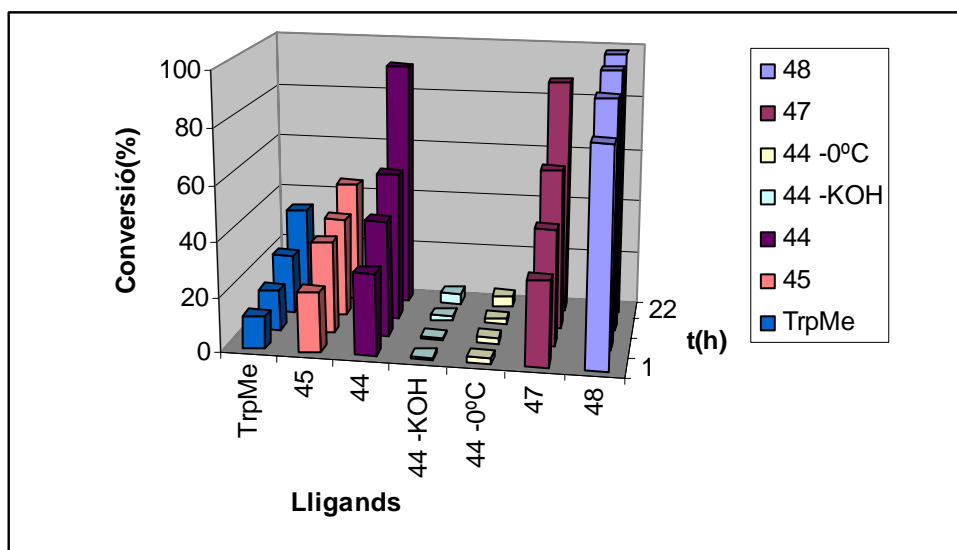


Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>48</b>	1	79	22
	2	90	22
	4	96	21
	22	98	19

**Taula 13. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 48.**

Una diferència de comportament important entre els lligands derivats del L-triptòfan i els derivats del D-triptòfan, podia veure en els resultats de la taula 13. Aquesta taula mostra els resultat que es van obtenir amb el lligand derivat de l'aminoàcid no natural que contenia, a més, un èter trític. Aquest lligand va generar unes conversions molt altes una hora després d'iniciar la reacció i pràcticament quantitatives a les 22 hores. Es van obtenir, a més, uns excessos enantiomèrics una mica millors que els obtinguts en la taula 9.

En la figura següent es veu una comparativa general dels resultats obtinguts amb els lligands derivats de triptòfan. La conversió era mínima en les proves en què es reduïa la temperatura i en què es canviava la quantitat de potassa utilitzada. La conversió era molt elevada en els lligands que contenien un èter tritílic, arribant a conversions del 98%. Un cas a tenir en compte, era aquell en què la conversió canviava del 45 al 87% degut a la utilització del lligand derivat de l'aminoàcid no natural (**47**).



**Figura 6.** Comparativa de les conversions obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.

En la figura 6 es comparen les enantioselectivitats de les reaccions, que en tots els casos eren baixes. Els millors resultats es van obtenir amb l'èster metílic de triptòfan i amb el lligand **48**, que va presentar els millors resultats de forma global.

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

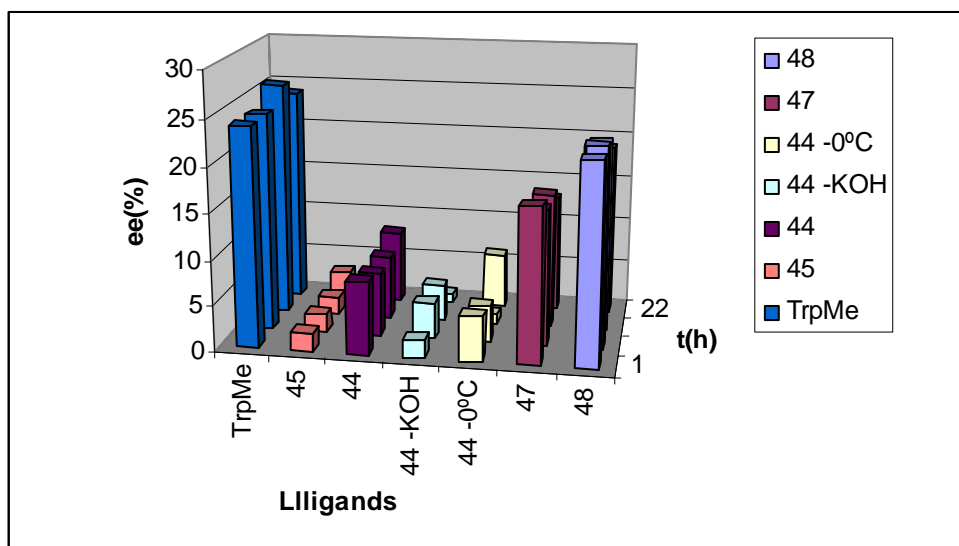
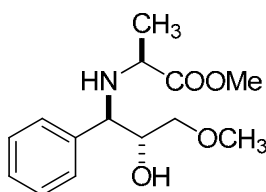


Figura 7. Comparativa de les enantioselectivitats obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.

Altres aminoàcids que es van introduir en l'estructura del lligand es troben recollits en les taules següents. El primer dels lligands que es va estudiar incloïa l'aminoàcid alanina, que contenia un grup metil en posició  $\alpha$ .



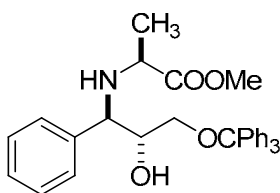
Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
62a	1	1	11
	2	1	3
	4	1	Racèmic
	21	1	Racèmic

Taula 14. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 62a.

La taula 14 recull els resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand **62a**. Aquests mostraren una baixa conversió i nul·la enantioselectivitat amb el lligand que contenia un èter metílic i l'ester metílic.



### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

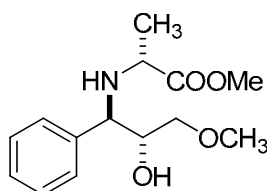


Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>62b</b>	1	9	Racèmic
	2	15	1
	4	27	Racèmic
	21	65	Racèmic

**Taula 15.** Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand **62b**.

La taula 15 mostra que la substitució de l'èter metílic per l'èter tritílic va implicar un augment important de la conversió (comparant-lo amb la taula 14). Les enantioselectivitats, però, romanien nul·les.

La utilització de l'alanina no natural en el lligand va generar unes conversions pràcticament nul·les (es va poder comprovar que augmentava molt poc a poc, però dins uns nivells molt baixos). L'enantioselectivitat de la reacció era baixa en tots els casos.

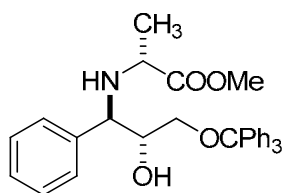


Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>83</b>	1	0	-
	2	0.6	18
	4	0.7	3
	22	0.9	8

**Taula 16.** Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand **83**.

### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen

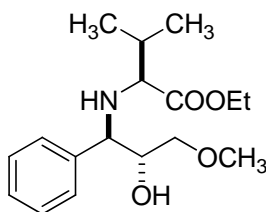
En la taula 17 s'observa que els resultats amb els lligands d'alanina no natural eren dolents, amb valors molt baixos, tot i que es va modificar el volum del grup èter. Tant les conversions com les enantioselectivitats eren molt baixes.



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>67</b>	1	1	14
	2	1	16
	4	1	14
	22	2	7

**Taula 17. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 67.**

La valina introduïa un grup isopropil en posició  $\alpha$  de l'aminoèster i era interessant avaluar l'efecte d'aquest sobre els lligands. En la primera de les taules (18), es mostra que el primer dels lligands provats va generar alcohols secundaris racèmics i conversions que arribaven a valors del 65% després de 21 hores.

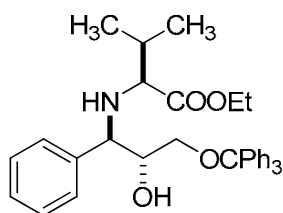


Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>81</b>	1	9	Racèmic
	2	15	1
	4	27	Racèmic
	21	65	Racèmic

**Taula 18. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 81.**

La utilització del lligand que contenia l'èter trític va provocar una disminució important en la conversió sense mostrar una millora en l'enantioselectivitat.

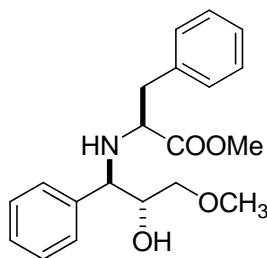
### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>82</b>	1	2	15
	2	4	1
	4	4	3
	20	7	5

**Taula 19. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 82.**

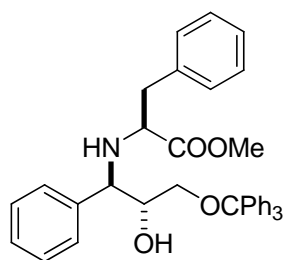
Els lligands que contenen l'aminoàcid aromàtic fenilalanina s'estudien en les taules següents. La taula 20 indica baixes conversions i baixes enantioselectivitats per a la reacció amb el lligand **50**. La introducció de volum en l'èter (ligand **49**) va millorar les conversions però les enantioselectivitats eren nul·les.



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>50</b>	1	2	Racèmic
	2	2	2
	4	2	8
	21	3	1

**Taula 20. Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 50.**

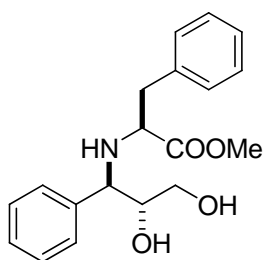
### Capítol 3- Reaccions de transferència d'hidrogen



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>49</b>	1	17	1
	2	27	Racèmic
	4	35	Racèmic
	21	39	Racèmic

**Taula 21.** Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 49.

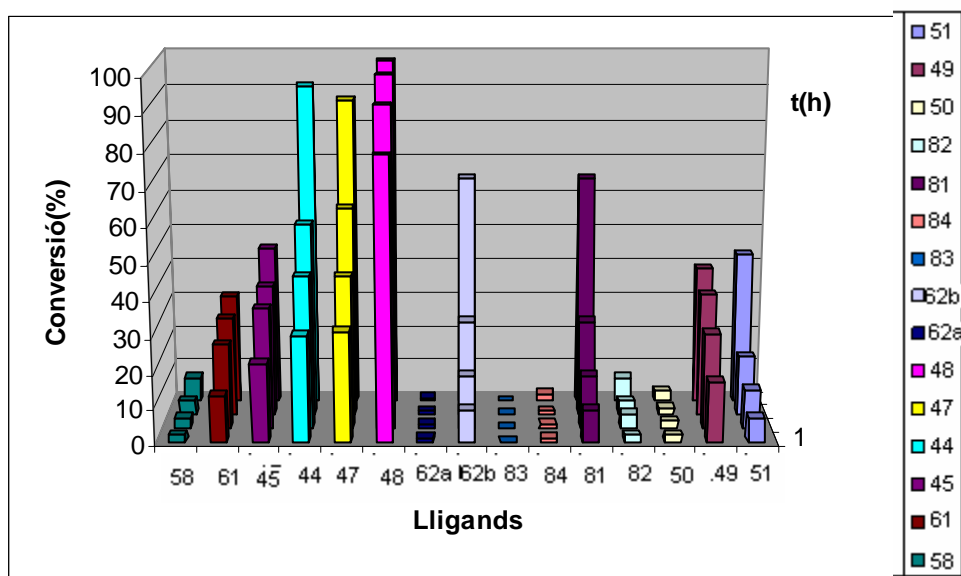
El fet de provar lligands que no presentin grup èter, sinó que tinguin el grup alcohol lliure, permetia obtenir millors enantioselectivitats que en les proves anteriors (taula 21). Aquests resultats segurament es devien al fet que aquest alcohol lliure tingués un poder coordinant que influïa en la formació i actuació del complex catalític actiu. Les conversions eren mitges, com en els cas de la taula 21 on l'èter contenir un grup tritil.



Lligand	t(s)	Conversió (%)	ee (%)
<b>51</b>	1	7	43
	2	11	37
	4	17	31
	21	43	18

**Taula 22.** Resultats de la reacció de transferència d'hidrogen amb el lligand 51.

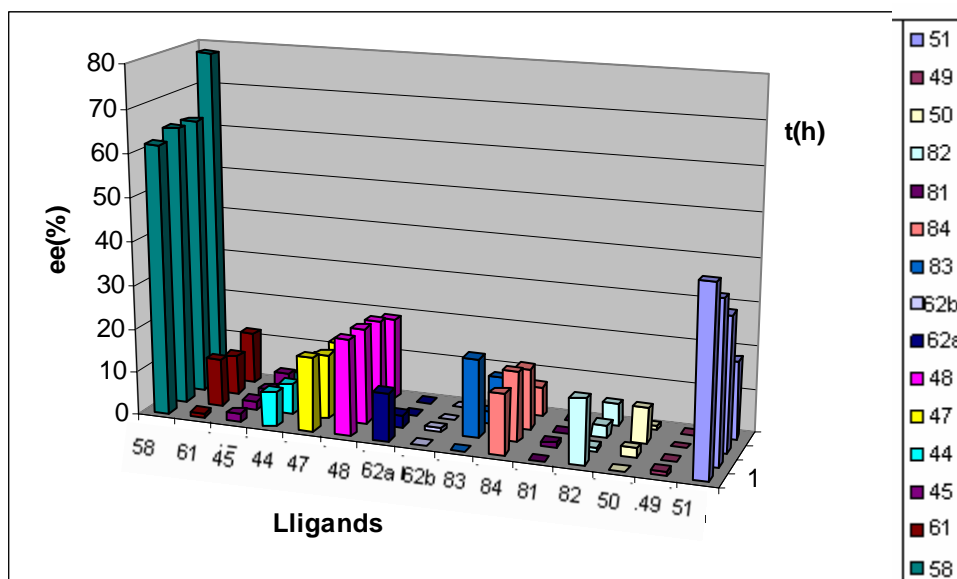
En la figura següent es comparen els resultats obtinguts amb els diferents lligands que es van provar en aquesta reacció.



**Figura 7. Comparativa de les conversions obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.**

Entre tots els lligands provats es va poder comprovar que les millors conversions s'obtenien amb el lligand **48** o amb altres lligands com el **44**, el **47** o, amb resultats més modestos, el **62b** i el **81**. Els lligands que contenien triptòfan van ser els que van generar millors resultats, segurament degut a l'elevat impediment estèric que generava aquest i a la presència del nitrogen. Dintre d'aquest grup les diferents modificacions van generar diferents resultats.

Es comprova que els lligands **62b** i **81** generaven conversions similars. Es podia pensar que el lligand **62b**, que contenia un grup metil en posició  $\alpha$  de l'aminoàcid i un èter tritílic, tenia un volum similar al del lligand **81**, que contenia un grup isopropil en la posició  $\alpha$  de l'aminoàcid i un èter metílic. A més, les propietats electròniques eren bastant similars, o sigui que aquest podia implicar resultats similars en conversió.



**Figura 8.** Comparativa de les enantioselectivitats obtingudes amb els diferents lligands per a la reacció de transferència d'hidrogen.

Les enantioselectivitats van ser màximes amb el lligand **58**. Sembla que aquest lligand, que era molt poc voluminós, formava un complex catalític que va permetre aconseguir la màxima enantioselectivitat obtinguda en les proves. Tots els grups modificables dintre del lligand van ser els menys voluminosos d'entre els estudiats: l'aminoàcid era la glicina, que presentava un hidrogen en la posició  $\alpha$  d'aquest; l'ester present en el lligand era un ester metílic, grup poc voluminós; i el grup èter del lligand era, també, un grup metil poc voluminós.

### **3.3. Conclusions.**

En aquest capítol s'ha estudiat la síntesi de lligands nous, que són isòsters de pèptids i que, a part de poder tenir una funció biològica, podrien posseir capacitat per a catalitzar reaccions enantioselectives.

Una de les reaccions catalítiques en les quals es proven aquests lligands com a catalitzadors actius és la reacció de transferència d'hidrogen. Els experiments realitzats s'han utilitzat per a avaluar tant la utilitat dels lligands com a catalitzadors en la reacció de transferència d'hidrogen com per a avaluar els efectes dels diferents grups presents en el lligand.

Es comprova que aquests lligands poden arribar a bons nivells de conversió i a bones enantioselectivitats. Hi ha, però, una divergència entre aquests dos factors que provoca que els substituents menys voluminosos generi bones enantioselectivitats, mentre que els més voluminosos permeten generar millors conversions.

S'han provat una gran diversitat de lligands basats amb diferents aminoàcids i que contenen diferents substituents i s'observa que aquells que contenen triptòfan donen lloc a bones conversions, però és la presència de la glicina la que arriba a proveir d'elevades enantioselectivitats.

En aquest apartat es descriu, per tant, la utilització d'isòsters de dipèptid com a catalitzadors en reaccions de transferència d'hidrogen. S'ha comprovat que aquest poden tenir un paper important com a lligands en aquest tipus de reaccions asimètriques i, tot i que els resultats han mostrat disparitat entre conversió i enantioselectivitat, aquestes proves permeten mostrar uns lligands modulars totalment estables que exerceixen la funció de catalitzador en reaccions de transferència d'hidrogen.

### 3.4. Bibliografia

1. a) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051-1069. b) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7931. c) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 226-236.
2. Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 37, 346.
3. a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7562-7563. b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2521-2522.
- a). Takerhara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233.
- (3) (a) Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Alonso, D. A.; Brandt, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1431. (b) Alonso, D. A.; Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Thommen, M.; Pittelkow, U.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3116. (c) Alonso, D. A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2749.
- (4) Palmer, M. J.; Walsgrove, T.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5226.
- (5) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; van Loon, A. M.; de Vries, J. G.; Schoemaker, H. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335.
- (6) Schwink, L.; Ireland, T.; Puntener, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1143.
- (7) (a) Frost, C. G.; Mendoca, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1845. (b) Henning, M.; Puntener, K.; Scalone, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1849. (c) Ohta, T.; Nakahara, S.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Appl. Organomet. Chem.* **2001**, 15, 699. (d) Aitali, M.; Allaoud, S.; Karim, A.; Meliet, C.; Mortreaux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1367. (e) Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y.-A.; Park, H.-J.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 45, 5045. (f) Faller, J. W.; Lavoie, A. R. *Organometallics* **2001**, 20, 5245. (g) Brunner, H.; Henning, F.; Weber, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 13, 37. (h) Everaere, K.; Mortreux, M.; Bulliard, A.; Brusse, J.; van der Gen, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 275.
4. a) Bäckvall, J.-E. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 105, 652. b) Samec, . J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35.
5. a) Krause, H. W.; Bhatnagar, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 302, 265. b) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581. c) Kagan, H. B.; Dang, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433. d) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952. e) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106-112. f) Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007. g) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932-7934. h) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 40-73. i) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022. j) Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518-8519. k) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125-10138. l) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert,



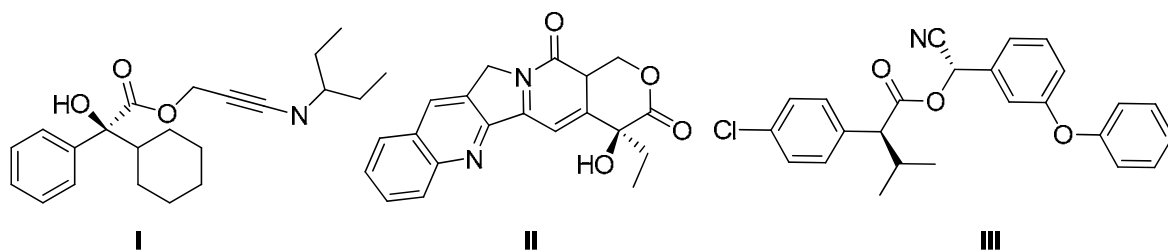
- H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066. m) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc.Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345. n) Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961-962. o) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889-3890. p) Van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539-11540.
6. a) Matsunaga, H.; Ishizuka T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3645. b) D. Cuervo, M. P. Gamasa; Gimeno, J. *Chem.-Eur. J.*, **2004**, *10*, 425.
7. a) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2818; b) Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Handgraaf, J.-W.; Meijer, E. J.; Dierkes, P.; Kamer, P. C. J.; Brussee, J.; Schoemaker, H. E.; Leeuwen, P. W. N. M. *Chem.-Eur. J.*, **2000**, *6*, 281. c) Brandt, P.; Rothand, P.; Andersson, P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4885.
8. Hayes, A.; Clarckson, G.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2079. 1c
9. a) Hayes, A. M.; Morris, D. J.; Clarkson, G. J. ; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7318. b) F. K. Cheung, A. M. Hayes, J. Hannedouche, A. S. Y. Yim and M. Wills, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3188.
10. a) Pastor, I. M.; Västilä, P.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4031-4045. b) Bøgevig, A.; Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 294-302.
11. a) Sheldrick, W. S.; Heeb, S. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *377*, 357-366. b) Krämer, R.; Maurus, M.; Berge, R.; Polborn, K.; Sünkel, K.; Wagner, B.; Beck, W. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1969-1980. c) Krämer, R.; Maurus, M.; Polborn, K.; Sünkel, K.; Robl, C.; Beck, W. *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1518-1526.
12. a) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1466-1478. b) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikayira, T.; Noyori, R. *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 285-288.
13. Matteoli, U.; Frediani, P.; Bianchi, M.; Botteghi, C.; Gladiali, S. *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 265.
14. a) Sih, C. J.; Chen, C. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 570. b) Spogliarich, R.; Kaspar, J.; Graziani, M.; Morandini, F.; Piccolo, O. *J. Catal.*, **1985**, *94*, 292. c) Spogliarich, R.; Kaspar, J.; Graziani, M.; Morandini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 407. d) Jones, J. B. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3351. e) Csuk, R.; Glhze, B. I. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49. f) Brunner, H.; Leitner, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1180. g) Brunner, H.; Graf, E.; Leitner, W.; Wutz, K. *Synthesis*, **1989**, 743. h) Brunner, H.; Leitner, W. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *387*, 209. i) Botteghi, C.; Chelucci, G.; Chessa, G.; Delogu, G.; Gladiali, S.; Soccolini, S. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 217. j) Gladiali, S.; Chelucci, G.; Chessa, G.; Delogu, G.; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *327*, 15. k) Gladiali, S.; Chelucci, G.; Soccolini, F.; Delogu, G. *Appl. Organometal. Chem.*, **1988**, *2*, 227. l) Gladiali, S.; Chelucci, G.; Soccolini, F.; Delogu, G.; Chessa, G. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, 285. m) Gladiali, S.; Pinna, L.; Delogu, G.; De Martin, S.; Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Tetrahedron: Assym.* **1990**, *1*, 635.

15. a) Spogliarich, R.; Zassinovich, G.; Kaspar, J.; Graziani, M. *J. Mol. Catal.*, **1982**, *16*, 359. b) Krause, H. W.; Bhatnagar, A. K. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 265. c) Zassinovich, G.; Camus, A.; Mestroni, G. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *133*, 377. d) Zassinovich, G.; Camus, A.; Mestroni, G. *J. Mol. Catal.*, **1980**, *9*, 345. e) Zassinovich, G.; Del Bianco, C.; Mestroni, G. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *222*, 323. f) Zassinovich, G.; Mestroni, G. *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 81. g) Zassinovich, G.; Bettella, R.; Mestroni, G.; Bresciani-Pahor, N.; Geremia, S.; Randaccio, L. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, 187.

## 4. Reaccions de cianosililació.

### 4.1. Introducció.

Les cianohidrines són substàncies àmpliament utilitzades com a intermedis de síntesi per a una gran varietat de productes. Entre aquests cal destacar al síntesi de grups  $\alpha$ -hidroxiàcids,<sup>4</sup>  $\alpha$ -hidroxicetones,<sup>5,4b</sup>  $\beta$ -hidroxiamines primàries<sup>6,4b</sup> i secundàries,<sup>7,4b</sup>  $\alpha$ -aminonitrils,<sup>8,4b</sup>  $\alpha$ -hidroxiesters,<sup>9,4b</sup>  $\alpha$ -sulfoniloxinitril,<sup>10,4b</sup>  $\alpha$ -fluoronitril,<sup>11,4b</sup> piperidines 2,3-substituïdes,<sup>12</sup> azacicloalcan-3-ols.<sup>13,4b</sup> En la figura 1 es poden apreciar alguns compostos i intermedis de síntesi preparats a partir de cianació asimètrica catalitzada per compostos químics, com ara l'antagonista del receptor muscarínic (S)- oxibutinin (I), l'intermedi de síntesi de la (20S)- camptotecina (II) o l'insecticida A $_{\alpha}$  fenvalerat.



**Figura 1.** Antagonista del receptor muscarínic (S)-oxibutinin(I), l'intermedi de síntesi de la (20S)- camptotecina (II) i l'insecticida A $_{\alpha}$  fenvalerat (III), sintetitzats a per addició catalítica asimètrica de cianur.

La majoria d'aquestes reaccions es duen a terme utilitzant el cianur de trimetilsilil com a font de cianur, que permet obtenir la corresponent cianidrina amb el trimetilsilil eter. L'estabilitat del producte amb el trimetilsilil, degut a l'estabilitat de l'enllaç Si-O, permet la formació de les cianohidrines, evitant la reversibilitat de la reacció.

Com a alternativa per a aquest cianur, s'ha estudiat l'àcid cianhídric com a font de cianurs. Aquest reactiu és molt més barat, però com a contrapartida cal tenir en compte la toxicitat d'aquest gas i la seva difícil manipulació.

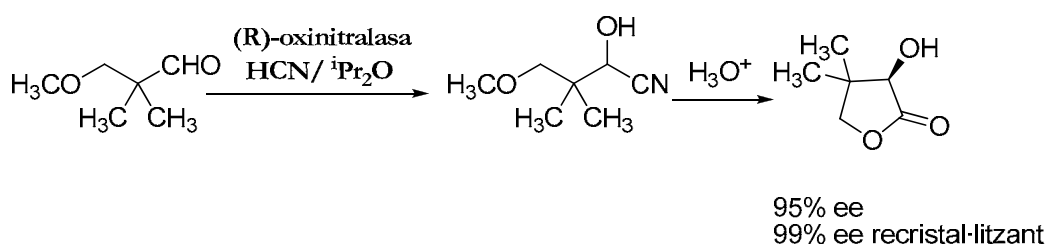
Per a preparar cianohidrines quirals amb reaccions de catàlisi asimètrica s'utilitzen catalitzadors de tipus molt diferents. La literatura recull enzims actius en aquestes reaccions, però també certs lligands sintètics o naturals, ja siguin

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil

bidentats, tridentats o tetradentats. Aquest fet resulta en un estudi ampli sobre les condicions de reacció útils en la síntesi de cianohidrines.

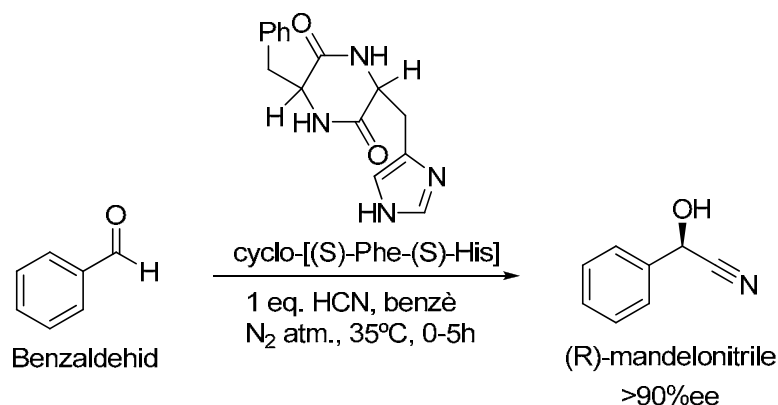
a) enzims: els enzims més utilitzats com a catalitzadors quirals en la formació de cianohidrines són les oxinitrilases, que es poden aïllar d'una gran varietat de plantes i s'utilitzen després de la purificació d'aquests. Un exemple clar és la (R)-oxinitrilasa que s'obté a partir de les ametlles amargues i, a més, és comercialment assequible.<sup>14</sup> La (S)-oxinitrilasa, en canvi, s'obté a partir de clonació, ja que és més difícil d'obtenir de fonts naturals.<sup>15,1c,14a,14b</sup> Les oxinitrilases obtingudes a partir d'ametlles són tolerants a un ampli ventall de substrats i generen els productes amb elevades enantioselectivitats. S'utilitzen en medis mixtos aquós-orgànic i han estat adaptats per al funcionament en sistemes de flux continu, que permeten sistematitzar les reaccions.

Un exemple de l'aplicació d'aquests enzims en reaccions de catàlisi es troba en la síntesi de la (R)-pantolactona de l'esquema 1, per hidròlisi de la cianohidrina quiral.<sup>16,6b,14c</sup>



**Esquema 1.** Síntesi d'una cianohidrina quiral catalitzada per oxinitrilasa provinent d'ametlles i posterior formació de la (R)-pantolactona, per hidròlisi.

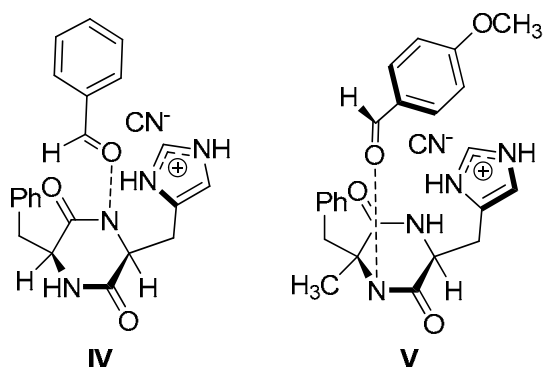
b) Catalitzadors derivats de pèptids: Les primeres proves de catàlisi amb dipèptids es realitzen en les addicions de cianur a benzaldehyd. Es comprova que els dipèptids cíclics proporcionen millors resultats que els dipèptids lineals, ja que la flexibilitat dels pèptids lineals no afavoreix una elevada enantioselectivitat. En canvi, l'esquelet rígid de les 2,5-piperazinediones de dipèptids cíclics genera bones enantioselectivitats, sobretot en els casos dels derivats d'histidina. Entre els dipèptids cíclics i lineals que s'han utilitzat com a catalitzadors en les reaccions de formació de (R)-mandelonitril, la cyclo-[(S)-Phe-(S)-His] ha generat excessos enantiomèrics de majors del 90%. (esquema 2).<sup>17,1h</sup>



**Esquema 2.** Reacció de formació del (R)-mandelonitril de forma aximètrica i catalitzada per dipèptid cíclic cyclo-[(S)-Phe-(S)-His].

L'acció dels dipèptids cíclics s'estudia a nivell molecular i es determina que el residu d'histidina actua com a base durant la catàlisi (figura 2). Altres estudis mecanístics inclouen la interacció entre els grups arils com una part important del mecanisme de reacció.<sup>18,1h</sup> Una altra proposta mecanística on es compara l'activitat de la cyclo-[(S)-Phe-(S)-His] (estructura IV de la figura 2) i la cyclo-[(S)-( $\alpha$ -Me)-Phe-(S)-His] (estructura V de la figura 2) indica que l'aldehid està unit a l'NH de l' $\alpha$ -metilfenilalanina però no al del residu d'histidina.<sup>19,1h</sup>

L'obtenció de l'enantiòmer (S)-mandelonitril es realitza, preferiblement, en presència del dipèptid cyclo-[(S)-Leu-(S)-His] que catalitza la reacció generant millors resultats que la cyclo-[(S)-Phe-(S)-His], permetent la formació del (S)-mandelonitril amb un 85% de rendiment i un 55% d'excés enantiomèric.<sup>20,1h</sup>

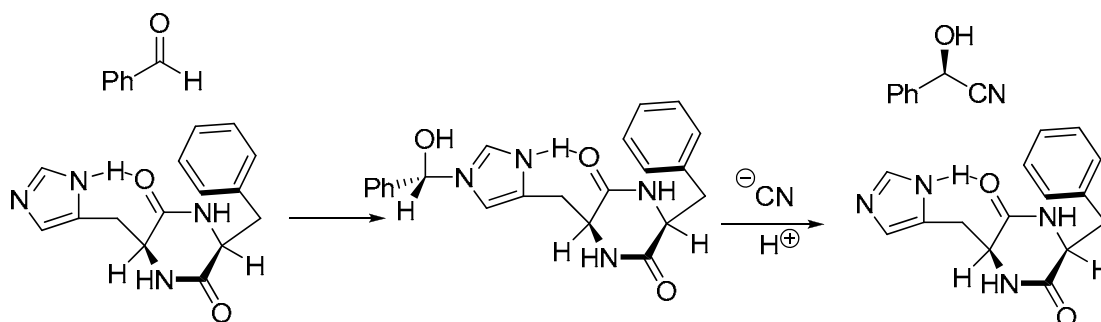


**Figura 2.** Propostes dels mecanismes d'interacció dels aldehids amb els dipèptids cyclo-[(S)-Phe-(S)-His] (IV) i cyclo-[(S)-( $\alpha$ -Me)-Phe-(S)-His] (V), respectivament.

Aquests catalitzadors actuen sobre una gran varietat de substrats, generant els productes amb diverses enantioselectivitats, la qual cosa els converteix en catalitzadors versàtils per a la reacció de hidrocianació.

La catàlisi enantioselectiva amb aquests dipèptids es dona eficientment en presència d'un gel heterogeni amb una agitació elevada. Altres condicions de reacció poden empitjorar els resultats de la catàlisi: la reacció en presència d'un dissolvent que dissol totalment el catalitzador, com ara el metanol, genera productes racèmics; la reacció amb gel però amb poca agitació genera un medi de reacció molt viscos que redueix l'enantioselectivitat.<sup>21,1h</sup> o les temperatures elevades poden disminuir l'enantioselectivitat de la reacció.<sup>22,1h</sup>

Per a descriure el mecanisme que segueix la reacció North suggereix que la hidrocianació es produeix per un atac nucleòfil de l'anell de imidazole sobre l'aldehid, que genera l'aminol que és posteriorment atacat per cianur. En aquest mecanisme es suggereix que la interacció entre el catalitzador i l'àcid cianhídric és majoritàriament covalent.<sup>23,1h</sup>

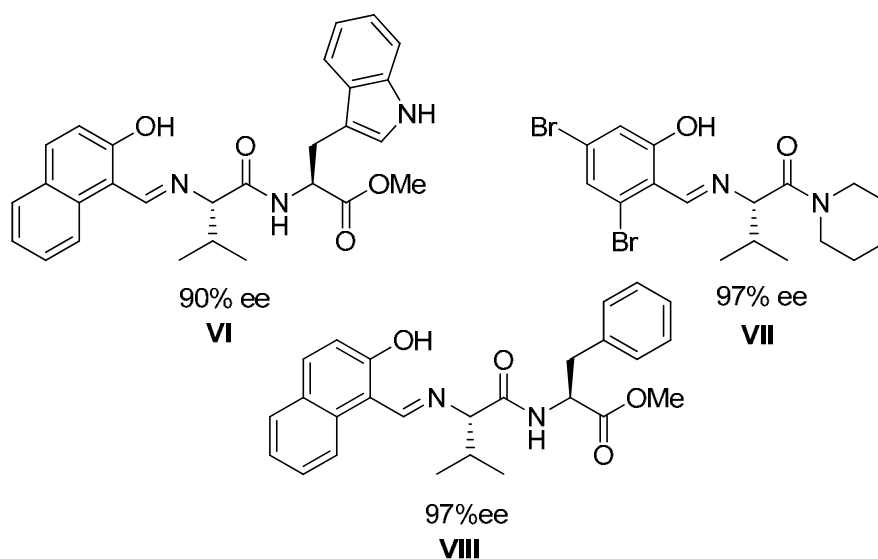


**Esquema 3. Mecanisme de formació de la cianohidrina a través d'un intermedi de tipus aminol.**

Altres dipèptids catalitzen aquestes reaccions, actuant com a bases de Schiff. Es comprova que els dipèptids generen una activitat més elevada que els monopèptids, sempre que els dos residus tinguin la mateixa configuració absoluta. El residu N-terminal afecta la configuració absoluta del producte i el C-terminal afecta el grau d'enantioselectivitat. Un augment en el volum de la base de Schiff provoca la inversió de la configuració absoluta del producte.<sup>1d,4b</sup>

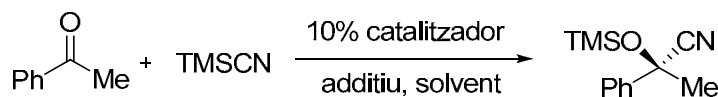
S'estudien diversos catalitzadors de titani derivats de pèptids (figura 4) i es comprova que l'activitat dels complexos de titani generen una enantioselectivitat molt baixa quan es treballa amb cianur de trimetilsilil, però millors resultats amb les addicions d'àcid cianhídric. Quan es realitza la catàlisi amb complexos d'alumini, les reaccions amb cianur de trimetilsilil generen elevades enantioselectivitats.<sup>1c,1d,4b</sup>

Els pèptids de la figura 4 generen les cianohidrines amb bones enantioselectivitats, a partir de la formació de complexos amb el titani.



**Figura 4. Catalitzadors peptídics: Nap-S-Val-S-Trp-OMe (VI), Dbs-S-Val-Pip (VII) i Val-S-Phe-OMe (VIII) per a la síntesi de cianhidrines quirals.**

Hi ha una sèrie de lligands derivats de pèptids, que contenen un grup tiourea, i que s'utilitzen en l'addició catalítica de cianur de trimetilsilil a cetones (esquema 4).<sup>24,1d,4b</sup>

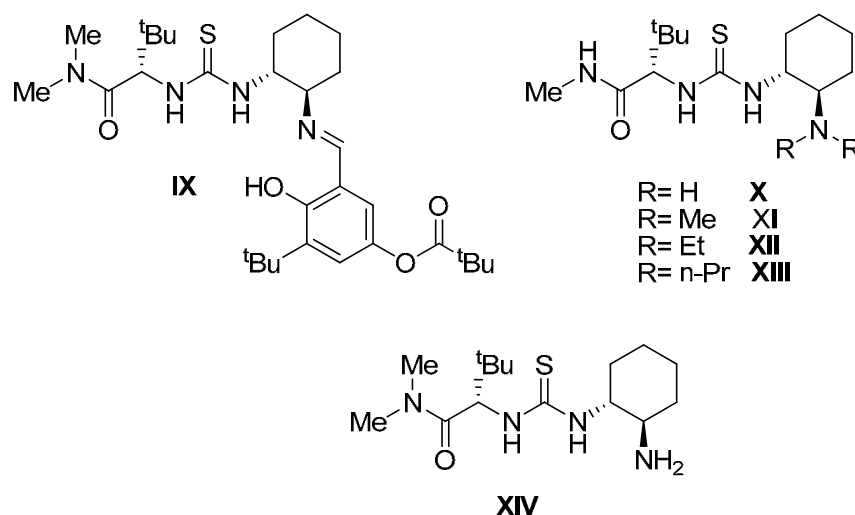


**Esquema 4. Addició de cianur de trimetilsilil a cetones.**

Aquests lligands modulars (figura 5) s'utilitzen en aquesta reacció i s'avaluen les condicions experimentals utilitzades en aquesta. La utilització de diclorometà, enlloc de toluè, a baixa temperatura genera bones enantioselectivitats.

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil

La utilització de l'additiu trifluoroetanol permet obtenir la cianohidrina quiral amb enantioselectivitats superiors al 95% i conversions quantitatives, amb la catàlisi del lligand XIII.<sup>25</sup>

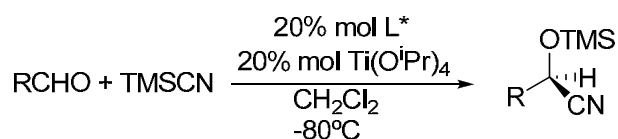


**Figura 5. Lligands modulars derivats de pèptids utilitzats com a catalitzadors en la reacció d'addició de cianur a cetones.**

A més dels exemples peptídics també es coneixen aminoàcids que catalitzen la reacció de formació de cianohidrines. Un exemple clar es troba en la prolina i en els derivats d'aquesta, com ara el N,N'-òxids de prolina, que generen les cianohidrines amb excessos enantiomèrics superiors al 70% i rendiments superiors al 90%.<sup>26</sup>

A més dels derivats dels pèptids hi ha altres bases de Schiff que es desenvolupen com a catalitzadors provenen de  $\beta$ -aminoalcohols i s'utilitzen per a l'addició de cianur de trimetilsilil amb enantioselectivitats de fins al 91%.

c) Base de Schiff: L'interés en les reaccions de formació de cianohidrines catalitzades per bases de Schiff es desenvolupa a partir de l'observació de l'activitat dels pèptids en reaccions catalítiques del tipus explicat en l'apartat anterior (esquema 5).



**Esquema 5. Reacció de formació de cianohidrines quirals.**

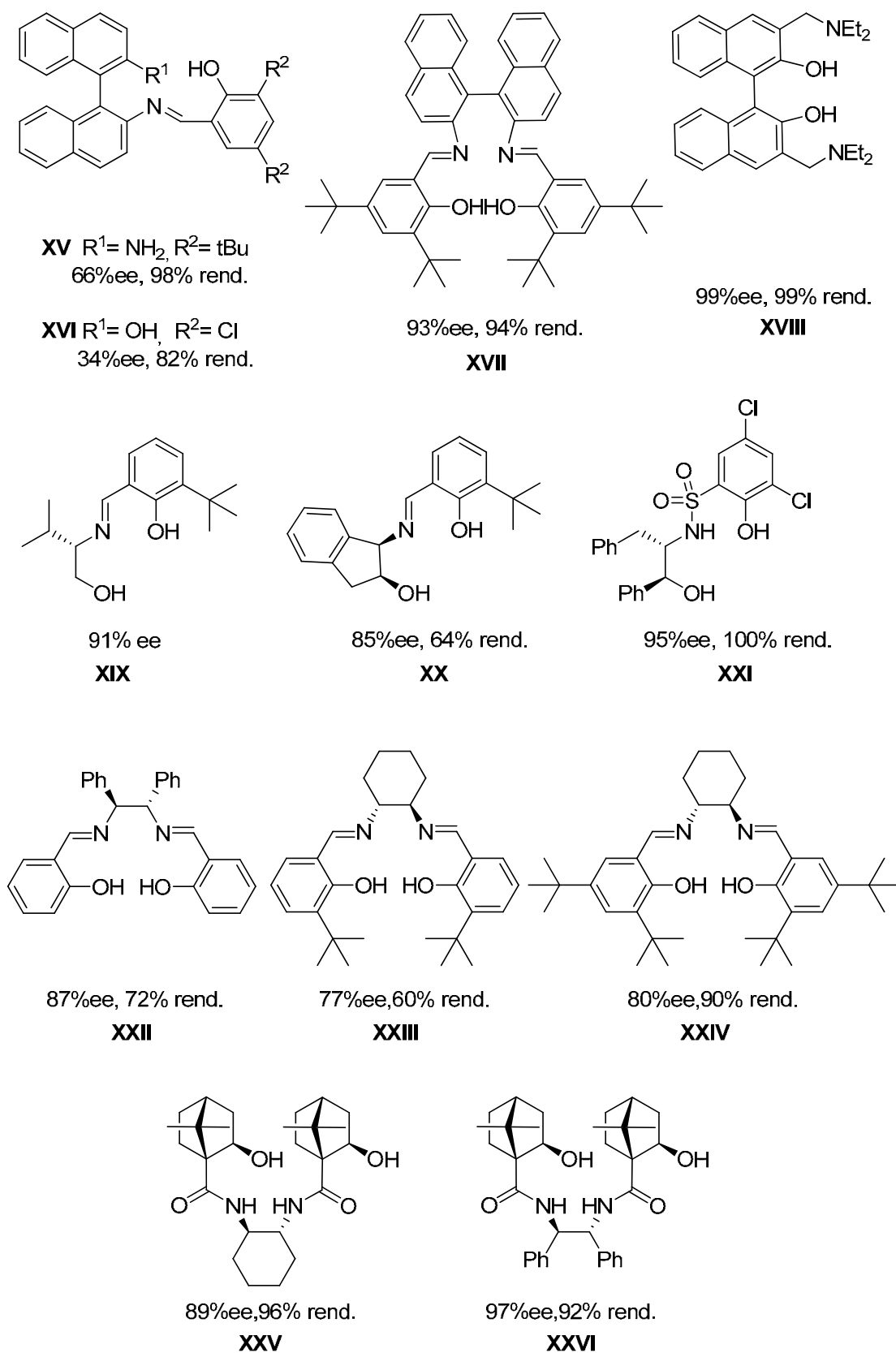


Diferents grups han desenvolupat diversos aminoalcohols, alguns d'ells derivats de productes naturals, que s'han utilitzat en la formació de cianhidrines asimètriques amb bons resultats (figura 6). Hi ha una gran varietat de lligands que actuen com a bases de Schiff i, entre ells, es troben tant lligands bidentats, com tridentats, com tetradentats i amb simetries  $C_1$  o  $C_2$ .

La comparativa entre els diferents lligands demostra que els substituents dels lligands influeixen molt en els resultats de la catàlisi. Els lligands XV i XVI tenen la mateixa estructura però l'efecte del grup electroatracent cloro i del grup hidroxil fan disminuir tant l'enantioselectivitat com el rendiment de la reacció catalítica. Els resultats de la reacció milloren molt quan es modifica l'estructura d'aquests lligands i es passa de sistemes amb simetria  $C_1$  a sistemes amb simetria  $C_2$  (ligand XVII). A més, aquest últim lligand posseeix quatre grups tert butil, que són molt voluminosos, i afavoreixen l'augment de l'enantioselectivitat de la reacció.<sup>27,4b</sup>

El lligand XVIII constitueix una versió més elaborada dels binaftils XV-XVII, però en aquest cas el metall emprat en la reacció és l'alumini.<sup>28</sup> Aquest és un lligand bifuncional que actua com a àcid de Lewis (per l'activitat de l'alumini) i com a base de Brønsted o Lewis (propietat que donen els grups dimetilamina), (figura 7). Aquesta propietat dels lligands permet realitzar les reaccions amb elevades enantioselectivitats i rendiments.<sup>29,28</sup> A més, aquesta reacció es pot dur a terme en períodes de temps molt curts, en condicions de reacció molt assequibles, introduint tots els reactius en un sol pas i el lligand quiral utilitzat es pot recuperar quantitativament i es pot reutilitzar.

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil



**Figura 6.** Lligands que actuen com a bases de Schiff en la reacció d'addició de cianur a cetones per a formar cianohidrines quirals.

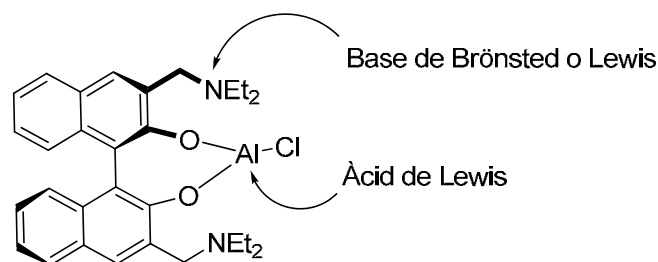


Figura 7. Catalitzador BINOLAM- $\text{AlCl}_3$ , que actua com a àcid i com a base simultàniament.

Aquest lligand reacciona en presència d'òxid de trifenilfosfina, que permet generar un complex pentavalent d'alumini (esquema 6) que és altament estable.<sup>30,28</sup>

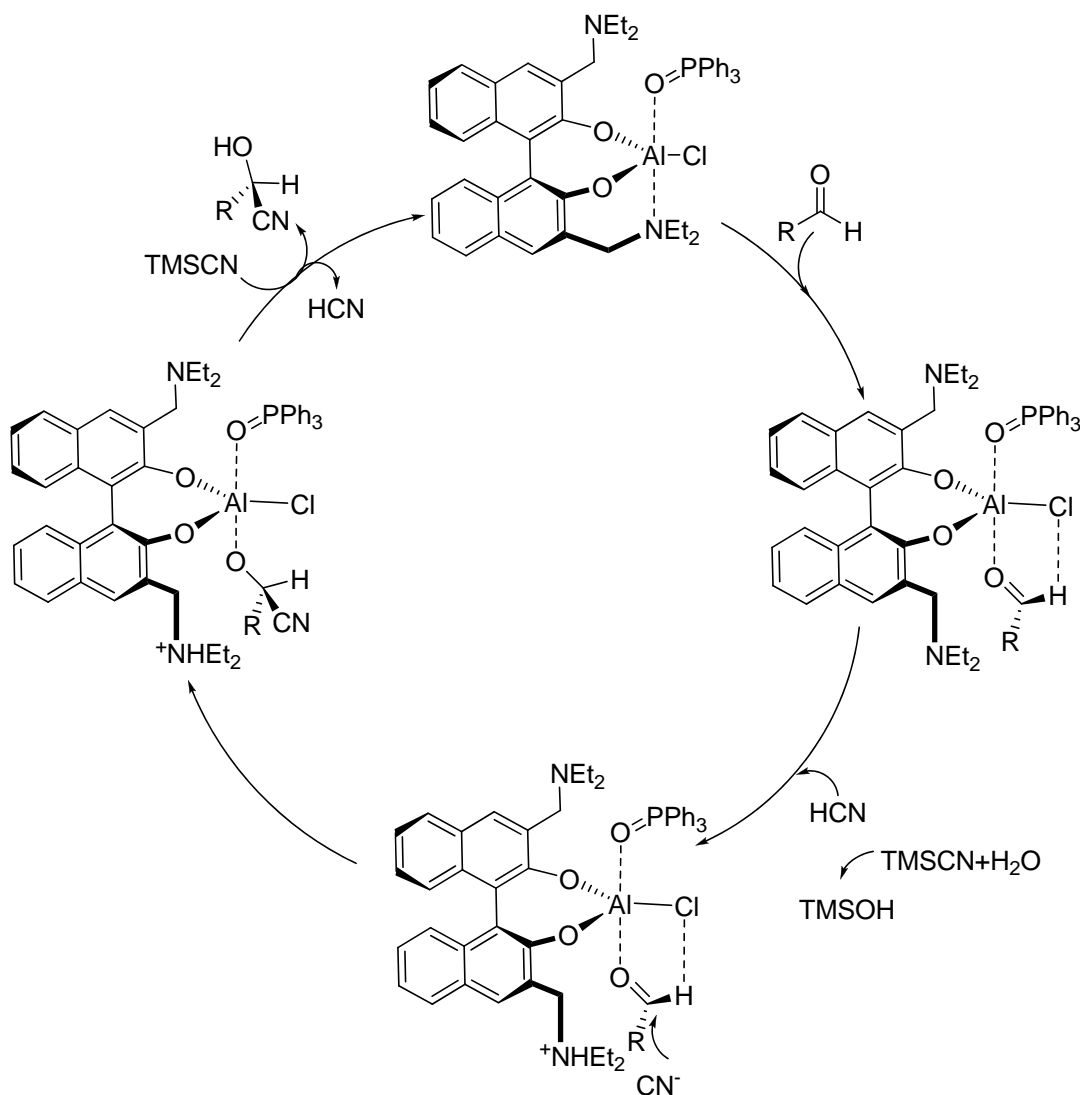


Figura 8. Mecanisme de reacció proposat per a l'addició enantioselectiva de cianur a aldehyd catalitzada per BINOLAM- $\text{AlCl}_3$ .

### *Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil*

---

El grup cloro contribueix al cicle catalític de forma que augmenta l'enantioselectivitat, ja que certes proves realitzades en absència d'aquest demostren na disminució en l'excés enantiomèric de la cianohidrina formada.<sup>31,28</sup>

El grup cloro manté una interacció feble amb el protó de l'aldehid, ahora que es crea una interacció més forta entre l'oxigen del grup carbonílic i l centre d'alumini.<sup>32,28</sup>

El grup dietilamina actua com a base de Brönsted capturant l'àcid cianhídric i, per tant, activant el nucleòfil.<sup>33,28</sup>

Totes aquestes interaccions estan il·lustrades en la proposta de procés catalític descrita en l'esquema 6.

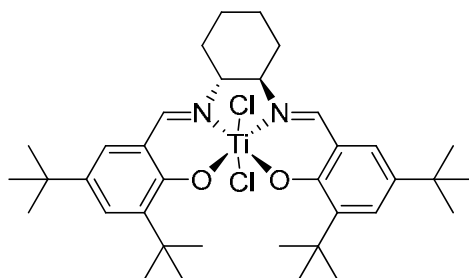
El lligand tridentat XIX, en presència de titani, catalitza la reacció amb un 20% de lligand arribant a enantioselectivitats superior al 90%.

Walsh introdueix els lligands derivats del cis-1-amino-2-indanol (ligand XX), que catalitza les reaccions i permet arribar a enantioselectivitats de l'ordre de 85%.<sup>34,4b</sup>

La introducció de sulfòxids en lligands (XXI) permet la preparació de les cianohidrines amb un 95% d'excés enantiomèric, utilitzant un 10% de lligands en presència d'isopropòxid de titani.<sup>35,4b</sup>

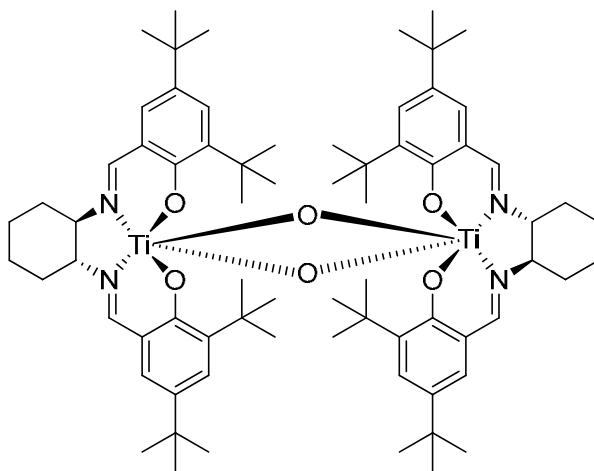
Els lligands XXII, XXIII i XXIV són tres exemples d'estructures amb simetria C<sub>2</sub>, que s'utilitzen com a catalitzadors. Jian introdueix els derivats del 1,2-difeniletildiamina i lligands derivats del salicilaldehid, com el XXII.<sup>36,4b</sup>

La introducció de dos grups tert butil fa que el lligand XXIV generi uns resultats millors que els lligand XXIII.<sup>37,4b</sup> L'estudi de l'actuació del lligand XXIV indica que la utilització de tetraclorur de titani en la reacció de catàlisi genera l'espècie activa de la figura 7, que es mostra com un excel·lent catalitzador per a la reacció d'addició de cianur de trimetil silil sobre benzaldehid. Aquest complex permet obtenir productes amb un 86% d'excés enantiomèric a temperatura ambient, davant el 90% que s'obtenia a -80°C amb el lligand sense titani.



**Figura 7. Catalitzador de titani per a la formació de cianohidrines quirals.**

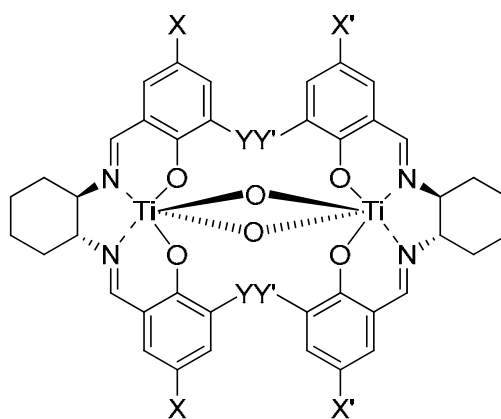
L'estudi de l'acció d'aquest catalitzador demostra que només es reproduïen altes conversions en els casos en què hi ha traces d'aigua en la reacció. El lligand, en presència d'un equivalent d'aigua, forma el dímer descrit en la figura 8. Aquest complex permet catalitzar les reaccions de formació de cianohidrina quiral, utilitzant només un 0,1% de lligand, amb unes enantioselectivitats superiors al 80% i bons rendiments. Aquest lligand s'aplica en processos industrials de formació de cianhidrines quirals, utilitzant el cianur potàssic com a font de cianur arribant a enantioselectivitats del 93%.<sup>38,4b</sup>



**Figura 8. Dímer que catalitza la reacció de formació de cianohidrines.**

Aquest tipus de lligands, que contenen grups Salen, s'estudien amb diferents substituents i, en tots els casos, es poden utilitzar com a catalitzadors en les addicions asimètriques de cianurs de trimetilsilil a aldehids i a cetones, obtenint les corresponents cianhidrines amb bons rendiments i enantioselectivitats (Figura 9).<sup>38c</sup>

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil



- 1  $X=X'=Y=Y'=H$
- 2  $X=X'=Y=Y'=tBu$
- 3  $X=X'=NO_2$ ;  $Y=Y'=tBu$
- 4  $X=NO_2$ ;  $X'=Y=Y'=tBu$

**Figura 9.** Lligands tipus Salen que catalitzen la reacció de formació de cianohidrines quirals.

Els lligands tipus Salen catalitzen les reaccions de cianació també en presència de manganès/òxid de trifenilfosfina<sup>39</sup> o vanadi.<sup>40</sup> Les sals de vanadi  $[V^+O(salen)X^-]$  milloren l'activitat de les reaccions, mentre que es mantenen les enantioselectivitats.

Alguns lligands combinen grups que funcionen molt bé en la catàlisi de cianohidrines. Un exemple és la formació de lligands tipus BINOL-Salen, que permeten l'obtenció de cianohidrines quirals amb enantioselectivitats de fins al 97%. Aquesta reacció es va realitzar en presència de  $AlMe_2Cl$ ,  $ZrCl_4$ ,  $CeCl_3$  i  $O=VSO_4$ , però la catàlisi presenta els millors resultats sempre que aquesta es realitza en presència de  $Ti(O^iPr)_4$  i, per tant, aquest és el metall escollit per a realitzar la reacció en condicions catalítiques.

En aquest apartat s'ha realitzat un estudi global dels principals lligands que s'utilitzen en les addicions enantioselectives de cianurs a aldehyds. Entre aquests hi ha alguns lligands que representen catalitzadors interessants per a aquestes reaccions i que continuaran sent focus d'estudi per a poder desenvolupar mètodes de reacció que siguin fàcils de posar en pràctica i que generin bons resultats.

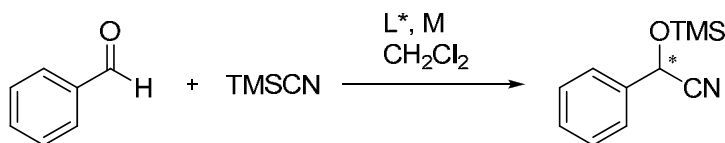
## 4.2. Resultats i discussió de resultats.

Les reaccions catalítiques que permeten la formació de cianohidrines quirals es poden realitzar en presència de lligands peptídics, que catalitzen aquestes reaccions generant bons resultats. Aquests lligands han estat poc estudiats i és, per tant, molt interessant avaluar les possibilitats que genera el treball amb aquest tipus de lligands derivats de productes naturals, com són els aminoàcids, i que tenen propietats molt diverses depenent dels residus que contingui l'estructura.

Aquest tipus de lligands s'han utilitzat en les addicions de cianur sobre aldehids com a organocatalitzadors, normalment quan l'estructura del lligand conté els grups funcionals que poden activar la reacció, com per exemple grups tiourea o altres que permetin l'obtenció d'un catalitzador bifuncional. Altres lligands catalitzen la reacció si es troben en presència o d'un metall que els coordina i que forma part del complex catalític. Els metalls utilitzats en aquesta reacció són diversos: alumini, zirconi, ceri, vanadi, magnesi o titani. En el cas de cianosililacions en presència de derivats peptídics els estudis es limiten a reaccions organocatalitzades o en presència de titani, alumini i magnesi. A més, en certs estudi es posen additius a la reacció, com poden ser trifluoroetanol o isopropanol, per tal de poder millorar els resultats d'aquestes.

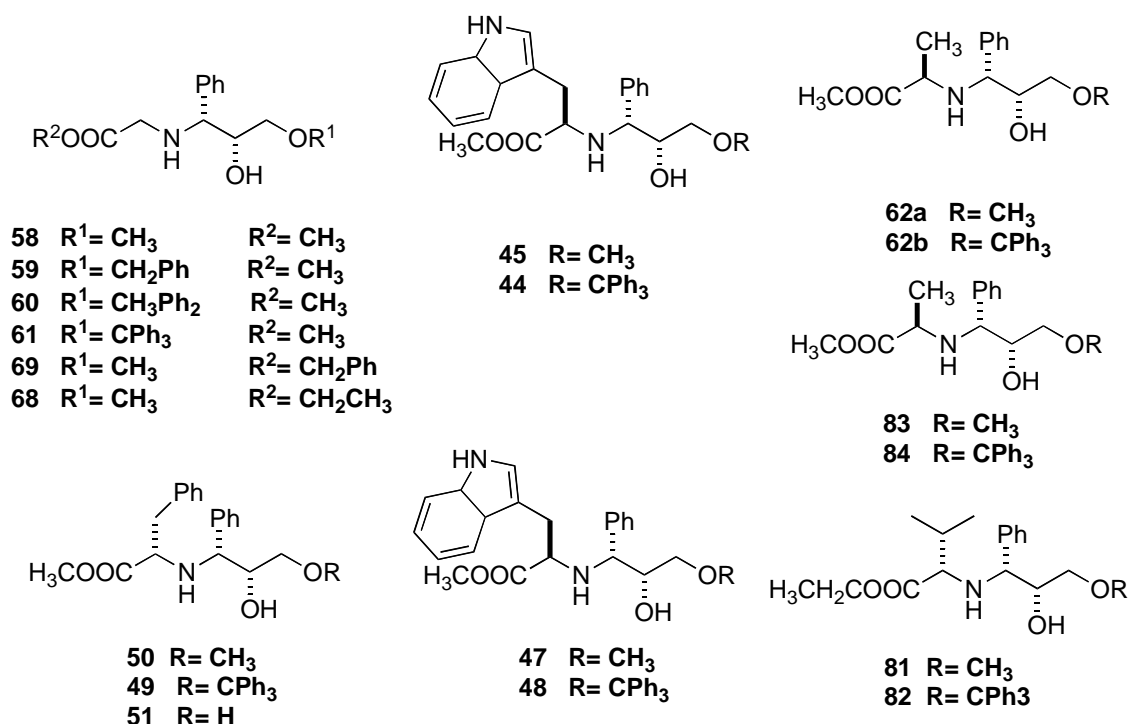
En l'apartat 2 del capítol 3 s'han descrit una gran varietat d'isòstere de pèptids que es poden utilitzar com a lligands en reaccions de cianosililació i estudiar, així, l'efecte dels diferents grups que contenen les molècules. La modularitat d'aquests lligands pot convertir l'estudi en una atractiva forma de comparar l'efecte de diferents substituents o de diferents residus d'aminoàcid.

Alguns dels lligands sintetitzats es descriuen a continuació (figura 1) i són els que s'utilitzaran com a catalitzadors en aquesta reacció (esquema 1), per a provar la capacitat catalítica que presenten i les condicions en les quals la reacció de cianosililació es pot donar.



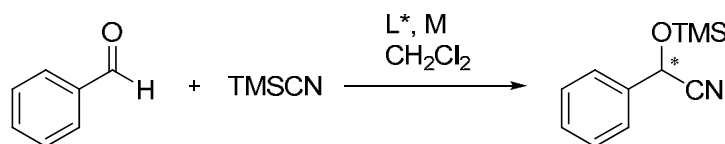
**Esquema 1. Reacció de cianosililació d'aldehids que es catalitza amb isòstere de pèptids, provant l'eficiència d'aquests com a catalitzadors.**

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil



**Figura 1.** Isòsters de pèptids utilitzats com a lligands en reaccions de cianosililació.

En primer lloc es van realitzar diverses proves amb dos dels lligands i amb dos metalls, l'alumini i el titani, per a avaluar quin dels metalls catalitzava òptimament la reacció (taula 1).



Entrada	Lligand	Metall	Conversió(%)	ee(%)
1	58	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	99.4	11
2	58	Al(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	99.0	6
3	44	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	99.7	2
4	44	Al(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	96.7	1

**Taula 1.** Addició de TMSCN a benzaldehid, a -20°C durant 24h i amb diclorometà com a dissolvent. S'utilitzen 2eq. TMSCN, 0.2eq lligand i 0.2 equivalents Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> o Al(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>. La conversió i l'ee es calculen per GC.

En la taula es pot observar com el titani va induir, amb els dos lligands, un millor excés enantiomèric i, encara que els resultats eren baixos, es podia concloure que el titani induïa enantioselectivitats més elevades. Tots dos metalls van proporcionar una conversió molt elevada i es va pensar, per tant, que aquests



### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil

l·ligands donaven lloc a cianohidrines amb elevades conversions sota qualsevol condició de reacció, ja que semblaven catalitzadors molt actius.

Per a optimitzar les condicions de reacció es va decidir fer una prova amb diferents dissolvents, ja que les diferents propietats fisicoquímiques d'aquest podien modificar els resultats de les reaccions catalítiques asimètriques. Es realitzaren les proves amb el lligand **61** i amb alguns dels dissolvents més utilitzats (taula 2).

Entrada	Dissolvent	Conversió (%)	ee(%)
<b>1</b>	Diclorometà	98	57
<b>2</b>	ACN	84	19
<b>3</b>	THF	13	32
<b>4</b>	Toluè	38	4

**Taula 2. Reacció de cianosililació catalitzada pel lligand 1da amb diferents dissolvents. La conversió i l'ee es calculen per GC.**

Aquestes proves van mostrar que els dissolvents menys polars, com el tetrahidrofurà o el toluè, van donar lloc al producte de reacció amb baixes enantioselectivitats i baixes conversions. Els dissolvents més polars, en canvi, van mostrar una major activitat i enantioselectivitat. D'entre tots els dissolvents, però, és el diclorometà el que generava cianohidrines amb major excés enantiomèric i conversions quasi quantitatives. Per tant, va ser el diclorometà el dissolvent que es va utilitzar per a les properes proves de catàlisi que es realitzaren.

L'optimització de les condicions de reacció va acabar amb un estudi de la reacció a diferents temperatures, catalitzada pel lligand **61** (taula 3).

Entada	T(°C)	Conversió (%)	ee(%)
<b>1</b>	25	98	-38
<b>2</b>	-40	98	57
<b>3</b>	-78	79	-40

**Taula 3. Reacció de cianosililació catalitzada pel lligand 1da amb diferents dissolvents. La conversió i l'ee es calculen per GC.**

A simple vista es podia comprovar que la reacció va generar millors enantioselectivitats i conversions a -40°C. El que és interessant, però, és el fet que a temperatures diferents es van obtenir enantiòmers diferents. Això semblava indicar que l'estructura del lligand era flexible i que la conformació es fixava de

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil

formes diferents depenent de la temperatura a la que es trobava el lligand. Això va permetre que el complex actiu en la reacció fos diferent depenent de la temperatura a la que es treballava i que el producte de reacció que s'obtenia pogués tenir diferent estereoquímica depenent de la temperatura de la reacció.

Després d'analitzar els resultats es va decidir treballar a  $-40^{\circ}\text{C}$ , que era la temperatura a la qual el lligand provat havia donat millor enantioselectivitat i una conversió molt elevada.

Es va decidir preparar una sèrie de proves amb titani com a metall per a formar el complex catalític i estudiar l'efecte dels diferents lligands. Pel que fa al dissolvent, va ser el diclorometà l'escollit, vistos els bons resultats que va generar aquest davant altres. La reacció es va dur a terme a  $-40^{\circ}\text{C}$ , que és la temperatura en què es va observar que s'obtenien òptims resultats.

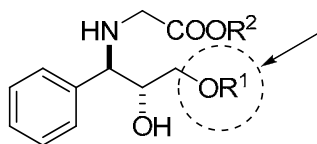
Es van realitzar proves amb els diferents lligands i es van mesurar tant la conversió com l'enantioselectivitat (taula 3).

Entrada	Lligand	Conversió(%)	ee(%)
1	58	99	11 (R)
2	59	93	11(R)
3	60	99	8 (R)
4	61	98	57(R)
5	68	97	22(S)
6	69	99	2 (S)
7	62a	95	54(R)
8	62b	94	25(R)
9	81	29	Racèmic
10	82	98	7 (R)
11	50	66	15(R)
12	49	38	10(R)
13	83	quantitativa	50(R)
14	84	78	6 (R)

**Taula 3.** Addició de TMSCN a benzaldehid, a  $-40^{\circ}\text{C}$  durant 24h i amb diclorometà com a dissolvent. S'utilitzen 2eq. TMSCN, 0.2eq lligand i 0.2 equivalents  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . La conversió i l'ee es calculen per GC.

La taula 3 es pot analitzar de forma ràpida observant els resultats de forma general i es pot veure que la reacció de cianosililació asimètrica catalitzada per isòsters de pèptids era una reacció molt activa però poc enantioselectiva.

Un estudi més acurat va permetre comparar els efectes dels diferents substituents. Comparant les entrades de la 1 a la 4, es pot veure l'efecte que va tenir en la catàlisi la modificació del grup èter en l'estructura (figura 2).



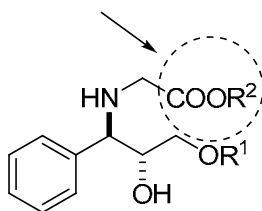
**Figura 2. Estructura del lligands estudiat i grup funcional modificat (encerclat).**

Es podia observar que l'enantioselectivitat de la reacció va augmentar molt en introduir un grup molt voluminós i bastant rígid en l'estructura de l'isòster, com ara és el grup trítol. Els quatre lligands van generar molt bones conversions per a aquesta reacció, independentment de quin grup èter continguéss la molècula.

Si el que s'avaluava era l'enantioselectivitat, però, es va poder observar que els lligands de les tres primeres entrades eren molt poc enantioselectius. El volum del grup èter anava augmentant paulatinament en aquestes entrades, amb la introducció d'un grup fenil més en cadascuna de les molècules, però no va ser fins a la introducció del grup trítol fins que no es va observar una augment important de l'enantioselectivitat. Això feia pensar que el canvi en el comportament del lligand no es devia només a l'augment de volum, sinó que calia sumar l'efecte de la rigidesa que tenia el grup trítol davant la major flexibilitat que tenien els altres grups. Es va creure, per tant, que l'efecte de grups rígids i voluminosos en aquesta posició millorava notablement els resultats de l'enantioselectivitat degut al fet que l'isòster era molt flexible i necessitava substituents que fixessin la seva conformació. Convenia utilitzar aquest tipus de grups per tal d'obtenir bons resultats.

En les entrades 5 i 6 es va estudiar l'efecte de modificar l'èster que es trobava formant part del grup funcional ( figura 3).

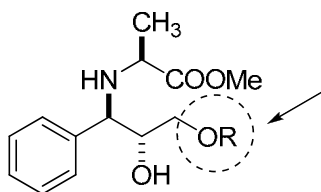
### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil



**Figura 3. Estructura del lligands estudiat i grup funcional modificat (encerclat).**

Comparant l'entrada 1 amb les entrades 5 i 6 es podia observar que existia un canvi en la estereoquímica del producte de la reacció. El canvi de l'ester metílic (entrada 1) per l'ester benzílic (entrada 2) va afavorir la formació d'un enantiòmer diferent, amb una certa enantioselectivitat. Aquest fet feia pensar que la flexibilitat que tenia el grup benzílic li va permetre situar-se en el complex catalític en una posició diferent de la que ocupava l'ester metílic, obtenint, així, un producte diferent. L'entrada 6, que contenia un ester etílic, ratifica que el fet d'allargar la cadena de l'ester i donar-li, així, certa mobilitat va permetre la formació de l'enantiòmer (S). En aquest cas, però, el fet que el grup etil tingués un volum molt més petit que el grup benzil va fer que l'enantioselectivitat de la reacció fos molt més petita.

En les entrades 7 i 8 es va analitzar l'efecte dels isòsters de pèptids que provenien de l'alanina (figura 4) i es va comprovar l'acció del substituents èter d'aquests sobre la reacció cianosililació quiral.



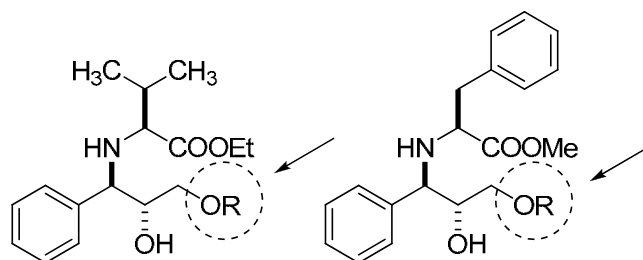
**Figura 4. Estructura del lligands que conté alanina i grup funcional modificat (encerclat).**

En l'entrada 7 es va obtenir bona conversió i una enantioselectivitat similar a la que es trobava en l'entrada 4. En aquest cas semblava que el volum que generava el metil que contenia l'alanina permetia obtenir certa enantioselectivitat en la reacció, tot i que el grup èter contenia un grup poc voluminos com era el metil.

L'entrada 8 mostra una menor enantioselectivitat que l'entrada 7, malgrat que el grup èter era més voluminós.

Per tant, sembla que la combinació de grups en la posició  $\alpha$  a l'amino i un èter tritílic disminuïa l'enantioselectivitat.

La introducció dels lligands que contenen valina i fenilalanina, entrades de la 9 a la 12, ens van mostrar que aquestes estructures funcionaven pitjor com a catalitzadors en la cianosililació enantioselectiva. Segurament, el fet d'introduir els grups isopropil o benzil va fer decaure l'enantioselectivitat i la conversió.

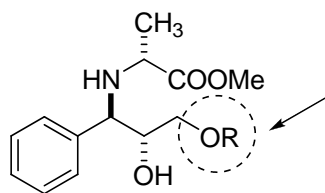


**Figura 5.** Estructura del lligands que conté valina i fenilalanina i els corresponents grups funcionals que es modifiquen (encerclats).

En les entrades 13 i 14 es va estudiar l'efecte de la introducció d'una aminoàcid no natural com és la D-alanina. Si es comparava els resultats obtinguts en l'entrada 7, que conté L-alanina, amb els de l'entrada 13 es podia veure que els resultats en conversió i enantioselectivitat eren molt similars fos quina fos l'estereoquímica de l'aminoàcid que es trobava en l'estructura del lligand.

Comparant les entrades 8 i 14 es va veure que els resultats eren una mica més elevats quan l'estructura contenia D-alanina que quan contenia L-alanina.

Analitzant l'efecte del grup èter en aquestes estructures (entrades 13 i 14) i es va comprovar que l'efecte del grup tritil va provocar una disminució en l'enantioselectivitat, com ja s'havia observat en la comparativa entre les entrades 7 i 8.



**Figura 6.** Estructura del lligands que conté D-alanina i el corresponent grup funcional que es modifica (encerclat).

### Capítol 3- Cianosililació de grups carbonil

Després d'haver estudiat l'efecte de diferents lligands sobre els resultats de la reacció de cianosililació es va intentar optimitzar aquests resultats a partir de la introducció d'additius en el medi de reacció, que havien estat descrits en la literatura i que havien millorat els resultats en molts casos (taula 4).

Entrada	Additiu	T(°C)	Conversió (%)	ee(%)
1	Òxid de trifenilfosfina	-78	19	72(R)
2	Òxid de trifenilfosfina	-40	63	36(R)
3	Trifluoroetanol	-78	83	63(R)
4	Trifluoroetanol	-40	85	44(R)
5	Isopropanol	-78	73	66(R)
6	Isopropanol	-40	91	18(R)
7	Tamís molecular	-78	38	4 (R)
8	-	-78	79	40(S)
9	-	-40	98	57(R)

**Taula 4.** Additius que s'introdueixen en la reacció catalitzada pel lligand 61 i estudis dels seus efectes sobre els resultats d'aquesta.

En primer lloc es va introduir l'òxid de trifenilfosfina a diferents temperatures i es podia observar com la conversió i l'enantioselectivitat de la reacció disminueixen a -40°C (entrades 2 i 9). A -78°C, però, es podia comprovar com l'enantioselectivitat va augmentar fins a un valor del 72% (entrades 1 i 8). Per contra, la conversió va disminuir. Aquest últim factor, segurament es podria resoldre permetent que la mescla reaccionés durant un temps superior.

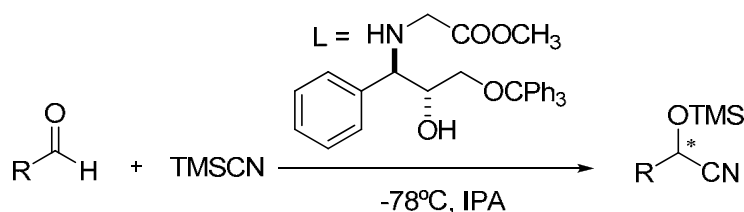
El trifluoroetanol actuava augmentant l'enantioselectivitat de la reacció a -78°C, mentre mantenia una conversió prou elevada (entrades 3 i 8). A -40°C, la conversió obtinguda era bona però existia una disminució en l'enantioselectivitat de la reacció que no avalava aquest additiu com el d'interès (entrades 4 i 9).

La presència d'isopropanol va augmentar l'excés enantiomèric del producte amb una conversió prou elevada (entrades 5 i 8). A -40°C la conversió es va mantenir molt elevada però l'enantioselectivitat va disminuir dràsticament (entrades 6 i 9).

La presència de tamís molecular en la reacció, que asseca el medi, produeix un descens tant de la conversió com de l'enantioselectivitat (entrades 7 i 8).

Després d'haver estudiat l'efecte dels diferent additius i de diferents condicions tèrmiques sobre la cianosililació de benaldehid, es va poder concloure que les millors condicions de reacció són aquelles en què la reacció es desenvolupa en presència d'isopropanol a  $-78^{\circ}\text{C}$  (entrada 5) o en presència de trifluoroetanol a  $-78^{\circ}\text{C}$  (entrada 3). Malgrat que la presència d'òxid de trifenilfosfina donava lloc a una millor enantioselectivitat però no compensava el gran descens de conversió. Les reaccions que es van preparar a partir d'aquell moment es van realitzar en les condicions indicades en l'entrada 5, isopropanol a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

En la taula següent es descriuen els resultats obtinguts en la cianosililació de diferents aldehids en presència del lligand **61**.



Entrada	Producte	Conversió /%	ee/%
1		Quantitativa	62
2		Quantitativa	46
3		Quantitativa	70
4		Quantitativa	79
5		Quantitativa	4
6		52	24
7		32	30
8		9	57
9		45	49

Taula 5. Reacció de cianosililació en diferents substrats en presència del lligand **61**.

La realització de la reacció de cianosililació sobre diferents substrats va permetre comparar els resultats. En el cas de realitzar la reacció sobre aldehids alifàtics les enantioselectivitats obtingudes van ser bones o mitges, arribant a un 79% d'excés enantiomèric amb el ciclohexancarboxaldehid (entrades 1-4). Es pot observar que les millors enantioselectivitats es van obtenir amb el ciclohexancarboxaldehid (entrada 4), que era un aldehid que presentava cert impediment estèric i certa rigidesa en l'estructura i amb el pivalaldehid (entrada 3), que contenia un grup tert-butil molt voluminós. Es va pensar, llavors, que la reacció es realitzava de forma més enantioselectiva sempre que existís un entorn que produís un major impediment estèric.

Els substrats aromàtics van generar el producte de reacció amb enantioselectivitats de mitges a baixes (entrades 5-9). L'aldehid aromàtic que va generar major enantioselectivitat va ser aquell que contenien un grup electrodonador en para (entrada 5) i el que va generar pitjor enantioselectivitat va ser el que contenia un grup electroatraient en orto (entrada 8).

Les conversions van ser molt bones amb els aldehids alifàtics (entrades 1-4) i més baixes amb la majoria dels aldehids aromàtics (entrades 6-9).

### **4.3. Conclusions**

En aquest capítol es va mostrar com els isòsters de dipèptid, derivats de productes naturals, poden actuar com a catalitzadors en reaccions de cianosililació.

L'estudi sistemàtic dels diferents lligands va demostrar la seva acció com a catalitzadors en les reaccions de cianosililació asimètrica d'aldehids. La modularitat dels lligands va permetre estudiar quins grups generaven estructures que catalitzaven les reaccions de forma més eficient i, així, es va aconseguir preparar de forma fàcil lligands que actuaven com a bons catalitzadors en les reaccions de cianosililació asimètrica.

L'estudi de diferents condicions de reacció va permetre arribar a les condicions òptimes, en que s'aconseguien els millors valors d'enantioselectivitat i conversió de la reacció. Les optimitzacions van permetre demostrar que els isòsters



de dipèptids podien catalitzar les reaccions de cianosililació obtenint enantioselectivitats de fins el 79% i amb conversions bones.

Aquests resultats van permetre concloure que els isòsters de pèptids actuaven com a catalitzadors en les reaccions de cianosililació asimètrica; que les conversions i enantioselectivitats que generaven depenien de l'estructura dels aldehids i dels grups funcionals del lligand, i que els productes de la reacció asimètrica es podien arribar a generar amb bons resultats.

## 4.4. Bibliografia

1. a) Mori, A.; Ohno, H.; Nitta, H.; Tanaka, K.; Inoue, S. *Synlett*, **1991**, 563-564. b) Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969-7975. c) Abe, H.; Nitta, H.; Mori, A.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1992**, 2443-2446. d) Ohno, H.; Nitta, H.; Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6778-6783. e) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1752-1753. f) Hayashi, M.; Inoue, T.; Miyamoto, Y.; Oguni, N. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4385-4398. g) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515-1522. h) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649-3682.
2. a) Yaozhong, J.; Xiangge, Z.; Wenhao, H.; Zhi, L.; Aiqiao, M. *Tetrahedron: Asymm.*, **1995**, *6*, 2915-2916. b) Yaozhong, J.; Xiangge, Z.; Wenhao, H.; Lanjun, W.; Aiqiao, M. *Tetrahedron: Asymm.*, **1995**, *6*, 405-408. c) Zhou, X.-G.; Huang, J.-S.; Ko, P.-H.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3303-3309.
3. a) Flores-López, L. Z.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. J.; *Organometallics* **2000**, *19*, 2153-2160; b) A. Gama, L. Z. Flores-López, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, *13*, 149-154.
4. a) Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, L. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R.W.; Sobieray, D. M.; Van de Vusse, J.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564-9568. b) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2752-2778.
5. a) Pirrung, M. C.; Shuey, S.W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890-3897. b) Ohta, S.; Yamashita, M.; Arita, K.; Kajiura, T.; Kawasaki, I.; Noda, K.; Izumi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1294-1301.
6. a) Lu, Y.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J. E. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 893-902. b) Brown, R. F. C.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739-13752. c) Zhao, X.; Wan, X. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 513-516.
7. a) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Matthews, B. R.; Jayatilake, G. S.; Watson, K. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447-1450. b) Tellitu, I.; Badía, D.; Domínguez, E.; García, F. J. *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1567-1578. c) Effenberger, F.; Eichhorn, J. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 469-476.
8. Gaucher, A. J. Ollivier, J. SalaTn, Synlett **1991**, 151-153.
9. Parisi, M. F.; Gattuso, G.; Notti, A.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5174-5179.
10. Effenberger, F.; Stelzer, U. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 868-869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873-874.
11. Stelzer, U.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, *4*, 161-164.
12. Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, *12*, 525 – 528.
13. Monterde, M. I.; Nazabadioko, S.; Rebolledo, F.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymm.*, **1999**, *10*, 3449 -3455.

14. a) North, M. *Synlett*, **1993**, 807-820. b) North, M. *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, 14, 147-176.
15. Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8647-8651.
16. a) Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, 4, 205-206. b) Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, 4, 2149-2150.
17. a) Oku, J.-I.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1982**, 183, 579-586. b) Oku, J.-I.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229-230.
18. Callant, D.; Coussens, B.; Maten, T. v. d.; de Vries, J. G.; de Vries, N. K. *Tetrahedron: Asymm.*, **1992**, 3, 401-414.
19. Hulst, R.; Broxterman, Q. R.; Kamphuis, J.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, 8, 1987-1999.
20. Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1989**, 2119-2122.
21. a) Kobayashi, Y.; Hayashi, H.; Miyaji, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1986**, 931-934. b) Danda, H. *Synlett* **1991**, 263-264.
22. Matthews, B. R.; Jackson, W. R.; Jayatilake, G. S.; Wilshire, C.; Jacobs, H. A. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1697-1709.
23. Hogg, D. J. P.; North, M.; Stokoe, R. B.; Teasdale, W. G. *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, 4, 1553-1558.
24. a) Danda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 3743. b) Hogg, D. J. P.; North, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1079. Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem.-Eur. J.* **2002**, 8, 553. c) Shen, Y.-C.; Feng, X.-M.; Li, Y.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Synlett* **2002**, 793. d) Shen, Y.-C.; Feng, X.-M.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Synlett* **2002**, 1353. e) Shen, Y.-C.; Feng, X.-M.; Li, Y.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5667. f) Chen, F.-X.; Feng, X.-M.; Qin, B.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Synlett* **2003**, 558. g) Chen, F.-X.; Feng, X.-M.; Qin, B.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 949. h) Shen, Y.-C.; Feng, X.-M.; Li, Y.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 129. i) Chen, F.-X.; Zhou, H.; Liu, X.-H.; Qin, B.; Feng, X.-M.; Zhang, G.-L.; Jiang, Y.-Z. *Chem.-Eur. J.* **2004**, 10, 4790. j) Zhou, H.; Chen, F.-X.; Qin, B.; Feng, X.-M.; Zhang, G.-L. *Synlett* **2004**, 1077. k) Li, Y.; He, B.; Feng, X.-M.; Zhang, G.-L. *Synlett* **2004**, 1598. l) Fuerst, E. D.; Jacobsen, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8964. m) Chen, F.-X.; Feng, X.-M. *Synlett* **2005**, 892. n) Wen, Y. H.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett*, **2005**, 16, 2445-2448.04.10.205
25. a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9153-9156. b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10497-10504. c) Wen, Y. H.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett*, **2005**, 16, 2445-2448.04
26. a) Hayashi, M.; Matsuda, N.; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3135-3140. b) Brunel, J. M.; Legrand, O.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 1979-1984. c) Wen, Y. H.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett*, **2005**, 16, 2445-2448.04
27. Zhou, X.-G.; Huang, J.-S.; Ko, P.-H.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1999**, 3303-3309.
28. Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10487-10496.

29. a) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2589-2592. b) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 197-200. 11. c) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3143-3146.
30. a) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2641-2642. b) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 805-814.
31. a) Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4511-4513. b) Atwood, D. A.; Harvey, M. J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 37-52.
32. Corey, E. J.; Lee, T. W. *Chem. Commun.*, **2001**, 1321-1329.
33. Mori, M.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6229-6232.
34. a) Flores-López, L. Z.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Organometallics*, **2000**, 19, 2153-2160. b) Gama, A.; Flores-López, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, 13, 149-154.
35. You, J.-S.; Gau, H.-M.; Choi, M. C. K. *Chem. Commun.*, **2000**, 1963-1964.
36. a) Pan, W.; Feng, X.; Gong, L.; Hu, W.; Li, Z.; Mi, A.; Jiang, Y. *Synlett*, **1996**, 337-338. b) Jiang, Y.; Gong, L.; Feng, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14 327-14338.
37. a) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N. S.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V.; Tasinazzo, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1293-1295. b) Belokon, Y. N.; Yashkina, L. V.; Moscalenko, M. A.; Chesnokov, A. A.; Kublitsky, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Tararov, V. I.; North, M. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1936-1938.
38. a) Belokon, Y. N.; Caveda-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968-3973. b) Belokon, Y. N.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; Lokshin, B. V.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Peregudov, A. S.; Timofeeva, G. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2655-2661. c) Belokon, Y. N.; Gutnov, A. V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; North, M. *Chem. Commun.* **2002**, 244-245. d) Belokon, Y. N.; Carta, P.; Gutnov, A. V.; Maleev, V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Ikonnikov, N. S.; Voskoboev, N. V.; Khrustalev, V. N.; North, M. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 3301-3312.
39. Kim, S. S.; Lee, S. H.; Kwak, J. M. *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, 17, 1165-1169.
40. Bekolon, Y. N.; Maleev, V. I.; North, M.; Usanov, D. L. *Chem. Commun.*, **2006**, 4614-4616.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## CAPÍTOL 4

### Experimental

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

## **1. Instrumentació**

**Espectres de masses:** s'enregistraren en un espectròmetre de la marca Waters del tipus LCT Premier HPLC-TOF, que pot operar en les tècniques d'anàlisi ESI (Ionització en Electrosprai) o en APCI (Ionització química a pressió atmosfèrica), o en un espectròmetre de la marca Waters del tipus GCT GC-TOF que pot operar en les opcions d'ionització química (CI) o impacte electrònic (EI).

**Rotació òptica:** es mesurà en un polarímetre Jasco P-1030, equipat amb làmpades de sodi i de mercuri. Les mesures es realitzen a freqüències de 589, 577, 546, 435 and 365  $\text{cm}^{-1}$ , amb una precisió de 0.002°.

**RMN:** s'enregistraren en un espectròmetre de la marca Bruker del tipus Avance 400 Ultrashield, que mesura espectres de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz amb TMS com a estàndard intern i espectres de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz amb  $\text{CDCl}_3$  com a referència. Les constant d'acoblament, J, es troben expressades en Hz, i el desplaçament químic,  $\delta$  en ppm.

**IR:** Es van mesurar amb un equip de la marca Bruker del tipus Tensor 27 FTIR amb una cel·la ATR.

**Reactor microones:** És un reactor CEM Explorer, amb capacitat de treballar a temperatures de fins a 300°C; en tubs tancats amb volums de 0.5 a 5 ml i amb pressions de fins a 21 Bars; i en tubs oberts amb volums de 1 fins a 100 ml.

**Metz syn<sup>10</sup>:** Un multireactor de la marca Radleys Discovery technologies que presenta amb 10 posicions de reacció amb calefacció i agitació independents en cadascuna de les posicions.

**HPLC:** Les anàlisis es realitzaren en un aparell de la marca Agilent del tipus 110 Series equipat amb un detector UV-Vis, una bomba quaternària, un degasificador i un mostrejador automàtic. Les anàlisis per a determinar l'ee es realitzaren en columnes de la marca Daicel Chemical Industries, Ltd. Totes les columnes són de 0.46m Ø x 25 cm. S'utilitzen les diferents columnes amb rebliment quiral (Chiracel OD-H, OJ-H, AS-H) en fase normal, amb mescles de solvent 2-propanol/hexà com a eluent.



**HPLC semipreparatiu:** es realitzà en un equip de la marca Waters equipat amb un detector d'absorció dual  $\lambda$  d'un mostrejador automàtic i d'un col·lector de fraccions Gilson FC 204.

**GC:** Les anàlisis es realitzaren en un aparell de la marca Agilent Technologies, del tipus 6890N Network GC Systems, equipat amb un injector de la marca Agilent Technologies, del model 7683B Series i amb un mostrejador automàtic de la mateixa marca i del model 7683 Series.

La columna capil·lar utilitzada és de la marca Supelco, model Beta Dex 120, amb rebliment de sílice i de mides 30x0.25mx0.25  $\mu$ m.

## **2. Metodologia general**

Els **aldehids i els acetilens** es destil·laren abans d'utilitzar-se. Les amines es destil·laren sobre  $\text{CaH}_2$ . La resta de reactius s'utilitzaren sense cap tractament previ. Les reaccions es realitzaren sota atmosfera d'argó, utilitzant matrassos prèviament flamejats. En alguns casos s'utilitzen tècniques d'Schlenk estàndard.

Els **dissolvents anhidres** s'agafaren del sistema de purificació de dissolvents SPS-200-6 de Innovative Technologies, inc. L'acetonitril, el diclorometà i tetrahidrofurà s'assequen sobre alumina activada, que elimina l'aigua; l'hexà i el toluè s'assequen sobre un catalitzador de coure, que elimina l'oxigen; i la dimetilformamida s'asseca sobre tamís molecular, que elimina l'aigua. Aquest sistema es manté permanentment pressuritzat sota nitrogen.

**Cromatografia en capa fina:** Es realitza sobre fulls d'alumini de la casa comercial Merck, sobre els quals es disposa una capa de gel de sílice 60 F<sub>254</sub>. Després de realitzar l'elució amb els solvents apropiats, les capes fines es revelen amb solucions d'àcid fosfomolíbdic, d'anisaldehyd o utilitzant radiacions UV.

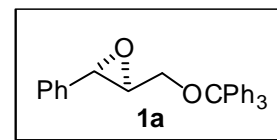
**Cromatografia en columna flash:** es realitza sobre sílice (35-70  $\mu$ m). Quan és necessary aquesta es tracta amb trietilamina (2.5 % en volum) per tal de reduir l'acidesa de la sílice.

**COMBIFLASH:** Aparell amb què es realitzen cromatografies de forma automàtica. És un aparell de la marca, Isco, inc. i model Companion.

## 2.1. Procediments per a la síntesi d'epoxièters

### - Síntesi de (2S,3S)-2-fenil-3-(tritoloximetil)oxirà, 1a:

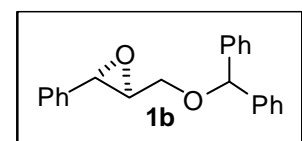
En un matràs de tipus Schlenk de 25 ml, prèviament assecat sota argó, s'addicionen els següents reactius de forma seqüencial: ((2S,3S)-fenilglicidol (1,2g, 2.6 mmol); tetrafluorborat de N-tritilpiridina (1.2 g, 2.9 mmol) i acetonitril (6 ml). La mescla es deixa reaccionant durant 24 hores sota atmosfera d'argó a temperatura ambient. S'addiciona dietilèter (25 ml) i el sòlid es filtra sota buit. El solvent s'elimina sota buit i l'oli residual es caracteritza sense realitzar una purificació posterior. S'aïlla el producte amb un 94% de rendiment. La caracterització espectroscòpica es correspon a la descrita en la literatura.<sup>1</sup>



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.21-3.29 (m, 2H), 3.45 (dd, J<sup>1</sup>=2.4 Hz, J<sup>2</sup>= 10.2 Hz 1H), 3.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21-7.50 (m, 20H) ppm.

### - Síntesi de (2S,3S)-2-[(Difenilmetoxi)metil]-3-feniloxirà, 1b:

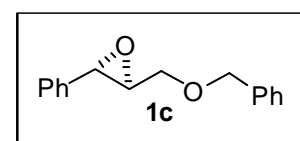
Una suspensió d'hidrur de sodi (231 mg, 7.7 mmol) en DMF (8 mL) s'addiciona via canula sobre una dissolució de ((2S,3S)-3-fenilglicidol (1.0 g, 6.66 mmol) en DMF (7mL) a -20°C sota nitrogen. La mescla es deixa agitar durant 20 minuts i, després, s'addiciona el bromur de benzhidril (2.06 g, 8.32 mmol). La mescla es deixa atemperar i reaccionar 22 hores a 0°C. Després s'addiciona metanol (10 ml) i una solució saturada de clorur sòdic (10 ml) i la mescla s'extreu amb diclorometà (3 x 50 ml). Les fases orgàniques s'ajunten i s'assequen amb sulfat de sodi anhidre. El dissolvent s'evapora sota buit. El cru de la reacció es purifica amb cromatografia flash utilitzant com a eluent hexà:dietilèter (98:2) i s'obté el producte amb un 73% de rendiment. La caracterització espectroscòpica es correspon a la descrita en la literatura.<sup>1</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.26 (m, 1H), 3.62 (dd, J<sup>1</sup> = 11.5 Hz, J<sup>2</sup> = 5.1Hz, 1H), 3.75 (d, 1H, J = 2.1 Hz, 3.82 (dd, J<sup>1</sup> = 11.5 Hz, J<sup>2</sup> = 3.0Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 15H) ppm.

### - Síntesi de (2S,3S)-2-(benziloximetil)-3-feniloxirà, 1c:

Una solució d'hidrur de sodi (88 mg, 2.9 mmol) en DMF (3 mL) s'addiciona via canula sobre una dissolució de ((2S,3S)-3-fenilglicidol (380 mg, 2.53 mmol) en DMF (5 mL) a -20°C sota nitrogen. La mescla es deixa agitar durant 20 minuts i, després, s'addiciona el bromur de

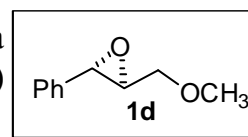


benzil (300 mL, 2.54 mmol). La mescla es deixa atemperar i reaccionar 22 hores a 0°C. Després s'addiciona metanol (10 ml) i una solució saturada de clorur sòdic (10 ml) i la mescla s'extreu amb diclorometà (3x50ml). Les fases orgàniques s'ajunten i s'assequen amb sulfat de sodi anhidre. El dissolvent s'evapora sota buit. El cru de la reacció es purifica amb cromatografia flash utilitzant com a eluent hexà:dietilèter (90:10) i s'obté el producte amb un rendiment quantitatiu. La caracterització espectroscòpica es correspon a la descrita en la literatura.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ3.24 (m, 1H), 3.61 (dd, J<sup>1</sup> = 11.6Hz, J<sup>2</sup> = 5.2 Hz, 1H), 3.78 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 3.85 (dd, J<sup>1</sup> = 11.6 Hz, J<sup>2</sup> = 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 10H) ppm.

#### - Síntesi de (2S,3S)-2-(metoximetil)-3-feniloxirà, 1d:

En un matràs de fons rodó, prèviament flamejat i sota atmosfera d'argó, s'addiciona l'epoxialcohol (1g, 6.66 mmol) i es dissol en DMF anhidra (6 ml). La solució es refreda a

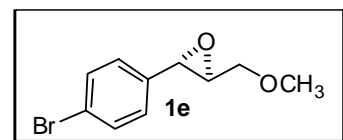


-20°C i la suspensió de NaH (176 mg, 7.33 mmol) en DMF (3 ml) s'addiciona molt poc a poc. La mescla reacciona a -20°C durant 20 minuts i, després, s'addiciona el iodur de metil (0.55 ml, 8.7 mmol). La mescla arriba a temperatura ambient i reacciona durant 3 hores a temperatura ambient. Després la reacció s'atura amb metanol (12 ml) i clorur amònic (20 ml). La solució s'extreu amb dietilèter (3x10 ml) i les fases orgàniques s'assequen sobre sulfat de sodi anhidre i s'evaporen sota el buit. El bany del rotavapor s'ha de mantenir a 0°C per a evitar l'evaporació de l'epoxièter. El cru es purifica amb SiO<sub>2</sub>:Et<sub>3</sub>N (2.5%) eluint amb pentà: dietilèter. El producte s'obté amb un rendiment del 78%. La caracterització espectroscòpica es correspon a la descrita en la literatura.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H RMN: δ 3.12 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.42 (dd, J<sup>1</sup> = 5.3Hz, J<sup>2</sup> = 11.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 2.9Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 5H).

#### - Síntesi de (2S,3S)-2-(4-bromofenil)-3-(metoximetil)oxirà, 1e:

L'epoxialcohol (3.0 g, 13 mmol) es dissol en DMF anhidra (20 mL), refredada a 0°C, i s'addiciona poc a poc en una suspensió d'hidrur de sodi (0.38 g, 15 mmol) en DMF anhidra (20 mL). La mescla s'agita durant una hora a temperatura ambient i, després, es



refreda a 0°C. L'agent alquilant (15.7 mmol) es dissol en (5 mL). La temperatura de la solució augmenta poc a poc fins a temperatura ambient, i la mescla es deixa agitant durant tota la nit. Després s'addiciona aigua, amb compte, juntament amb èter. Les fases es separen i la fase aquosa es reextreu dos vegades amb èter. Les fases orgàniques es combinen i es renten amb una solució saturada de sal. Aquestes s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre. Els productes es purifiquen amb cromatografia flash (hexà/acetat d'etil 98/2) i s'obté el producte amb un 44%

de rendiment. La caracterització espectroscòpica es correspon a la descrita en la literatura.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.17 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.57 (dd, J<sup>1</sup> = 5.0 Hz, 11.5 Hz, 1 H), 3.77 (dd+m, J<sup>1</sup> = 3.0 Hz, J<sup>2</sup> = 11.5 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2 H) ppm.

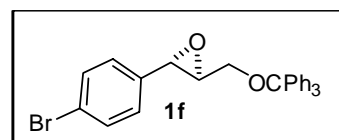
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.2 (C), 59.4 (CH<sub>3</sub>), 61.1 (CHCH<sub>2</sub>), 71.9 (CH<sub>2</sub>), 122.1 (C), 127.4 (CH), 131.7 (CH), 136.0 (C) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (c=1.51 en CHCl<sub>3</sub>): -34.7.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. per a C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Br (M+H<sup>+</sup>): 243.0029; trobada 243.0021.

#### - Síntesi de (2S,3S)-2-(4-bromofenil)-3-(tritoloximetil)oxirà, 1f:

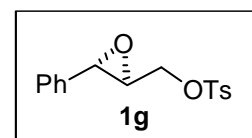
El (2S,3S)-2-(4-bromofenil)-3-(tritoloximetil)oxirà (3.0 g, 13 mmol) es dissol en diclorometà (15 mL). Després s'addiciona trietilamina (5.5 mL, 39 mmol), DMAP (0.6 g, 5 mmol) i clorur de trifenilmetil (4.0 g, 14 mmol). La mescla de reacció s'agita durant 2 hores a temperatura ambient i, després, s'escalfa a reflux durant 3 hores. Després es refreda i la mescla de reacció s'extreu amb una solució saturada de clorur sòdic. El producte es va recrystal·litzar en hexà calent, obtenint el producte pur amb un 63% de rendiment (3.9 g). La caracterització espectroscòpica es correspon a la descrita en la literatura.<sup>2</sup>



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.19 (m, 1 H), 3.30 (dd, J<sup>1</sup> = 5.1 Hz, J<sup>2</sup> = 10.9 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J<sup>1</sup> = 3.1 Hz, J<sup>2</sup> = 10.9 Hz, 1 H), 3.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.27 (m, 3 H), 7.34 (m, 6 H), 7.50 (m, 8 H) ppm.

#### - Síntesi de ((2S,3S)-3-feniloxirà-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat, 1g:

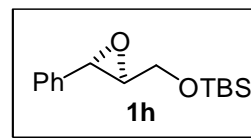
En un matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, s'addicionen la trietilamina (4.7 mL, 33.96 mmol) i la N,N-DMAP (0.27 g, 2.20 mmol). Llavors, una solució de clorur de p-toluensulfonil (4.19 g, 21.97 mmol) dissolts en diclorometà anhidre (100 mL) s'addiciona via canula. La mescla es refreda a -20°C i la s'addiciona la solució de ((2S,3S)-3-feniloxirà-2-il)metanol (3g, 19.98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La mescla es deixa agitant durant 20 hores a -20°C. La solució s'atura amb una solució al·laquosa d'àcid tartàric al 10% (3x 10 mL) i es renta amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) i amb una solució saturada de NaCl (3x10 mL). La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre i el solvent s'elimina en el buit. El cru es purifica per cromatografia flash sobre SiO<sub>2</sub> (2,5% Et<sub>3</sub>N) amb acetat d'etil: hexà 20:80 com a eluent. S'obté un sòlid blanc, amb un rendiment del 64% (3.8 g). Les seves dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la bibliografia.<sup>3</sup>



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.45 (s, 3H), 3.24 (ddd,  $J^1=2.2$  Hz,  $J^2=3.6$  Hz,  $J^3=5.8$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.14(dd,  $J^1=5.8$  Hz,  $J^2=11.4$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J^1=3.6$  Hz,  $J^2=11.4$  Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 7H), 7.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H) ppm.

### -Síntesi de *tert*-butildimetil(((2*S*,3*S*)-3-feniloxiran-2-il)metoxi)silà, **1h**:

En un tub de 10 ml del multireactor MetzSyn10, es dissolen el ((2*S*,3*S*)-3-feniloxiran-2-il)metanol (100 mg, 0.67 mmol), TBDCI (114 mg, 0.733 mmol) i la imidazole (99.8 mg, 1.47 mmol). La mescla reacciona durant 14 hores a 23°C. Després s'addicionen dietilèter (10 ml) i una solució aquosa saturada de clorur amònic (10 ml). La fase aquosa es renta amb dietilèter (10 ml x3) i les fases orgàniques s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evaporen sota buit. El cru es purifica en el COMBIFLASH en una columna de fase reversa  $\text{C}_{18}$ . El *tert*-butildimetil(((2*S*,3*S*)-3-feniloxiran-2-il)metoxi)silà S'obté en un 63% de rendiment (111 mg). La seva caracterització espectroscòpica es correspon amb les dades de la literatura.<sup>4</sup>

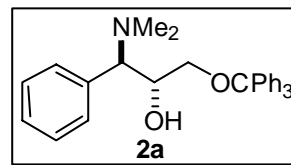


$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 3.14(s, 1H), 3.8-3.84 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J^1=3.2$  Hz,  $J^2=12.0$  Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H) ppm.

## 2.2. Procediment per a la síntesi d'aminoalcohols

### - Síntesi de (1*R*,2*R*)-1-(dimetilamino)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-2-ol, **2a**:

En un matràs de fons rodó s'addiciona una alíquota de l'epòxid **1a** sota argó. Una solució aquosa de l'amina s'addiciona amb una xeringa. La reacció es realitza durant 3 hores a 60°C. La reacció s'atura amb una solució saturada de clorur sòdic (30 ml) i s'extreu amb diclorometà (3x10 ml). Les fases orgàniques s'assequen sobre sulfat de sodi anhidre i s'evaporen sota buit. S'obté el producte amb un 58 % de rendiment i es recupera un 40% de l'epòxid de partida en el cru (40% d'epòxid).



$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 6H), 2.89 (dd,  $J^1=5.8$  Hz,  $J^2=9.6$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J^1=6.3$  Hz,  $J^2=9.5$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J^1=5.7$  Hz,  $J^2=11.5$  Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 15H), 7.39-7.42 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.41 ( $\text{CH}_3$ ), 56.17 (CH) 65.52 ( $\text{CH}_2$ ), 69.07 (CH), 125.72 (CH), 126.98 (CH), 127.13 (CH), 127.91 (CH), 128.64 (CH), 128.70 (CH), 129.52 (CH), 143.38 (C), 143.98 (C) ppm.

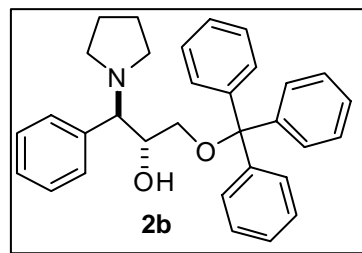
IR 3457, 3057, 2823, 2780, 1596, 1490, 1467, 1445, 1316, 1287, 1213, 1155, 1095, 1078, 1031, 1002, 923, 885, 865, 754, 699, 632  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20}$  (c= 6.175 mg/ml,  $\text{CDCl}_3$ ) = +1,5.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) $\text{H}^+$  438.2433, trobada 438.2412.

### - Síntesi de (1*R*,2*R*)-1-fenil-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tritoloxi)propan-2-ol, 2b:

En un matràs de fons rodó i sota atmosfera d'argó s'addicionen 0,4 g de 2-fenil-3-((tritoloxi)metil)oxirà 1a. Aquest es dissol en acetonitril destil·lat (16 ml) i, al final, s'addiciona perclorat de liti (1,63 g). La solució s'esclafa a 55°C i, llavors, s'addiciona la pirrolidina (0,84ml) i la mescla es deixa reaccionar durant 24 hores. La reacció s'atura amb aigua i la mescla s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i s'evapora sota buit. Rendiment quantitatiu.



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72 (m, 4H), 2.39-2.45 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 3H), 3.10 (q,  $J^1 = 5.6$  Hz,  $J^2 = 9.2$  Hz, 1H), 3.40 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.44 (ba, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 14H), 7.35-7.40 (m, 6H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_2$ ), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ), 70.4 (CH), 72.1 ( $\text{CH}_3$ ), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 137.8(C), 144.1 (C) ppm.

IR: 3450, 3025, 2967, 2874, 2801, 1596, 1489, 1446, 1068, 1028, 901, 767, 737, 702  $\text{cm}^{-1}$

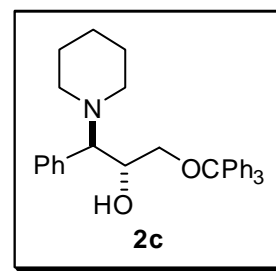
$[\alpha]_D^{20}$  (0.205,  $\text{CDCl}_3$ ) = -59.9.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 486.2397, trobada 486.2422.

### - Síntesi de (1*R*,2*R*)-1-fenil-1-(piperidin-1-il)-3-(tritoloxi)propan-2-ol, 2c:

En un matràs de fons rodó i sota atmosfera d'argó, es dissol el 2-fenil-3-((tritoloxi)metil)oxirà 1a (954.5 mg, 2.4 mmol) en acetonitril destil·lat (6.5 ml) i, després, s'addiciona perclorat de liti (310.7 mg, 2.92 mmol).

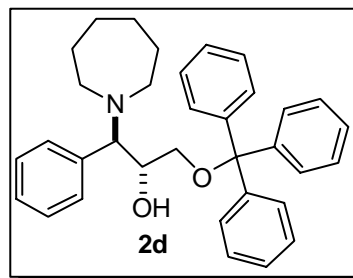
La solució s'escalfa a 55°C i, llavors, s'addiciona la piperidina (2.4 ml, 24.3 mmol). La mescla reacciona durant 24 hores a 55°C. El cru es purifica realitzant la dissolució d'aquest en diclorometà i eliminant el dissolvent sota buit. Després d'això el (1*R*,2*R*)-1-fenil-1-(piperidin-1-il)-3-(tritoloxi)propan-2-ol s'obté amb un rendiment del 88% (1.01 g). La seva caracterització espectroscòpica correspon a les dades presents en la literatura.<sup>4</sup>



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28-1.33 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 4H), 2.23-2.30 (m, 4H), 3.04 (dd,  $J^1 = 4.8$  Hz,  $J^2 = 9.6$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J^1 = 6.4$  Hz,  $J^2 = 9.6$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J^1 = 6.0$  Hz,  $J^2 = 11.6$  Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 14H), 7.40-7.43 (m, 6H) ppm.

### - Síntesi de (1R,2R)-1-(azepan-1-il)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-2-ol, 2d:

En un matràs de fons rodó, i sota atmosfera d'argó, s'addiciona el 2-fenil-3-((tritoloxi)methyl)oxirà 1a (0,4 g) i es dissol en acetonitril destil·lat (16 ml). Després s'addiciona perclorat de liti (1,63 g). La solució s'escalfa a 55°C i, després, s'addiciona la hexametilenimina (1,61 ml). La mescla resultant reacciona durant 24 hores a aquesta temperatura. Finalment, la reacció s'atura amb aigua (50 ml) i la mescla s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'evapora sota buit. El producte s'obté de forma pura amb un rendiment del 70%.



$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.40 (m, 8H), 2.47 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.87 (br s, 1H), 3.18 (q,  $J^1 = 4.4$  Hz,  $J^2 = 9.4$  Hz, 1H), 3.28 (q,  $J^1 = 6.5$  Hz,  $J^2 = 9.4$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 14H), 7.42-7.46 (m, 6H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\square$  26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 (CH), 71.1 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 137.3 (C), 144.3 (C) ppm.

IR 3450, 2925, 2849, 1490, 1445, 1060, 768, 741, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

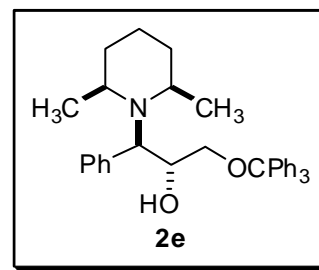
$[\alpha]_D^{25}$  (0.285,  $\text{CDCl}_3$ ) = +18.0 ,

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 392.2879, trobada 392.2897.

### -Síntesi de (1R,2R)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-2-ol, 2e:

En un matràs de fons rodó, i sota atmosfera d'argó, s'addiciona 2-fenil-3-((tritoloxi)metil)oxirà 1a (260 mg, 0.66 mmol) i es dissol en acetonitril destil·lat (6.5 ml). Després s'addiciona  $\text{LiClO}_4$  (85 mg, 0.79 mmol) i la solució s'escalfa a 55°C. Finalment, s'addiciona *cis*-2,6-dimetilpiperidina (0.91 ml, 6.62 mmol) i la mescla reacciona durant 24 hores.

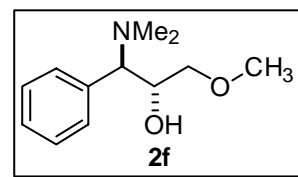
El cru s'evapora dissolent-lo en diclorometà i eliminant el dissolvent sota el buit. Així s'obté el (1R,2R)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-2-ol amb un rendiment quantitatiu. La seva caracterització espectroscòpica es correspon amb les dades presents a la literatura.<sup>81</sup>



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.11 (d,  $J = 5.9$  Hz, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 2.70 (dd,  $J^1 = 5.8$  Hz,  $J^2 = 9.4$  Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.98 (dd,  $J^1 = 6.4$  Hz,  $J^2 = 9.3$  Hz, 1H), 3.09 (br s, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.96 (d,  $J = 4.7$ , 1H), 4.35 (dd,  $J^1 = 5.9$  Hz,  $J^2 = 10.9$  Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 15H), 7.30-7.39 (m, 5H) ppm.

### - Síntesi de (1*R*,2*R*)-1-(dimetilamino)-3-metoxi-1-fenilpropan-2-ol, 2f:

En un matràs de fons rodó prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, es disposa l'epoxialcohol 1d (50 mg, 0.30 mmol) i una solució aquosa de dimetilamina (0.38 ml, 3.05 mmol). La mescla reacciona durant 3 hores a temperatura ambient. La reacció s'atura amb l'addició d'una solució aquosa saturada de clorur sòdic (30 ml) i s'extreu amb diclorometà (3x10 ml). Les fases orgàniques s'ajunten i s'assequen amb sulfat de sodi anhidre. Després el dissolvent s'assecar sota el buit. El cru de reacció està molt net i no es realitza una purificació ulterior. El producte s'obté amb un rendiment del 81%



$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.21 (s, 6H), 3.06 (dd,  $^1J = 7.3$  Hz,  $^2J = 9.6$  Hz, 1H), 3.16 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $^1J = 4.1$  Hz,  $^2J = 9.6$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.42 ( $\text{CH}_3$ ), 59.06 ( $\text{CH}_3$ ), 69.00 (CH), 72.40 (CH), 75.20 ( $\text{CH}_2$ ), 127.61 (CH), 128.03 (CH), 129.41 (CH), 136.63 (C) ppm.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 210.1683, trobada 210.1679.

$[\alpha]_D^{20}$  (0.441,  $\text{CDCl}_3$ ) = -7.21.

### - Síntesi de (1*R*,2*R*)-3-metoxi-1-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol, 2g:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **2b**. El producte pur s'obté amb un 87% de rendiment.

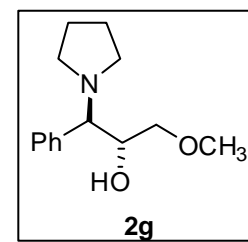
$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.79 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.97 (q,  $J^1 = 7.1$  Hz,  $J^2 = 9.6$  Hz, 1H), 3.03-3.07 (q,  $J^1 = 4.8$  Hz,  $J^2 = 9.5$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 ( $\text{CH}_2$ ), 59.0 ( $\text{CH}_3$ ), 70.1 (CH), 71.9 (CH), 74.6 ( $\text{CH}_2$ ), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 137.7 (C) ppm.

IR: 3450, 2968, 2810, 1493, 1193, 1118, 707  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.205,  $\text{CDCl}_3$ ) = -59.9.

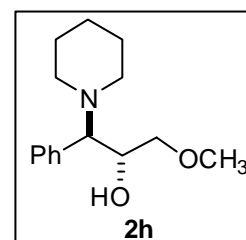
HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 236.1679, trobada 236.1645.



### - Síntesi de (1*R*,2*R*)-3-metoxi-1-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ol, 2h:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **2c**. El producte pur s'obté amb un 88% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (m, 2H), 1.55 (m, 4H),





2.39 (m, 4H), 3.16 (q,  $J^1 = 7.1$  Hz,  $J^2 = 9.6$  Hz, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.36 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.0 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 68.4 (CH), 71.8 (CH), 75.2 ( $\text{CH}_2$ ), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 136.1 (C) ppm.  
 IR: 3454.4, 2931.3, 2789.5, 1446.6, 1107.3, 701.3  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $[\alpha]_D^{25}$  (0.290,  $\text{CDCl}_3$ ) = -27.7.  
 HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{H}^+$  250.1779, trobada 250.1804.

### - Síntesi de (1R,2R)-1-(azepan-1-il)-3-metoxi-1-fenilpropan-2-ol, 2i:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **2d**. El producte pur s'obté amb un 97% de rendiment.

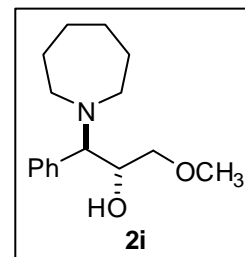
$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.48 (s, 8H), 2.50-2.63 (m, 4H), 2.95 (br s, 1H), 3.14 (q,  $J^1 = 7.0$  Hz,  $J^2 = 9.6$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (q,  $J^1 = 3.8$  Hz,  $J^2 = 9.6$  Hz, 1H), 3.53 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 69.2 (CH), 70.5 (CH), 75.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 129.3 (CH), 137.3 (C) ppm.

IR: 3450.6, 2918, 2840, 2804, 1449, 1110, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{25}$  (0.095,  $\text{CDCl}_3$ ) = +26.3.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 264.1979, trobada 264.1959.



### - Síntesi de (1R,2R)-3-(benzyloxy)-1-(dimethylamino)-1-phenylpropan-2-ol, 2j:

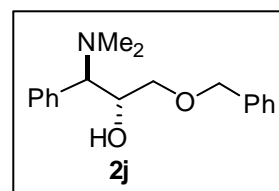
La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **2d**. El producte pur s'obté amb un 69% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 6H), 3.21 (m, 3H), 3.33 (dd,  $^1J = 4.4$  Hz,  $^2J = 9.4$  Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.43 (dd,  $^1J = 11.7$  Hz,  $^2J = 29.7$  Hz, 2H), 7.24-7.37 (m, 10H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.4 ( $\text{CH}_3$ ), 69.1 (CH), 72.4 (CH), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2$ ), 125.7 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 136.6 (C), 138.2 (C) ppm.

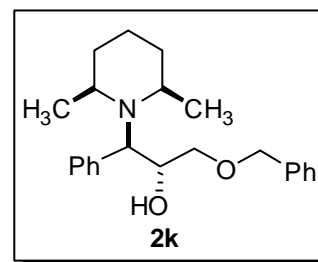
$[\alpha]_D^{25}$  (c= 0.570,  $\text{CDCl}_3$ ) = -13.1.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 286.1819, trobada 286.18107.



**- Síntesi de (1R,2R)-3-(benzyloxy)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-fenilpropan-2-ol, 2k:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **2e**. El producte pur s'obté amb un 66% de rendiment.<sup>21</sup>

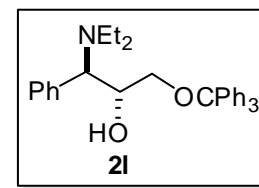


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz): δ 0.89 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.13 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.34-1.65 (m, 6H), 2.91 (m, 1H), 3.10 (dxd, 1H, J1=14.2, J2=6.8 Hz), 3.18 (dxd, 1H, J1=14.2Hz, J2=4.6 Hz), 3.35 (m, 1H), 3.92 (d, 1H, J=4.6 Hz), 4.33 (d, 1H, J=11.8 Hz), 4.38 (m, 1H), 4.45 (d, 1H, J=11.9 Hz), 7.24-7.32 (m, 10H) ppm

**(1R,2R)-1-(dietilamino)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-2-ol, 2l:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **2e**. El producte pur s'obté amb un 96% de rendiment

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (t, J=7.0, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.68 (br s, 1H), 3.08 (dd, J<sup>1</sup>=4.9 Hz, J<sup>2</sup>=9.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J<sup>1</sup>=6.6 Hz, J<sup>2</sup>=9.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 15H), 7.40-7.42 (m, 5H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.4 (CH<sub>3</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH), 69.5 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (C), 127.8 (CH), 127.8 (C), 127.9 (C), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 140.6 (C), 144.1 (C) ppm.



IR 3449, 3057, 3025, 2966, 2929, 2871, 2814, 2360, 1597, 1490, 1447, 1068, 762, 745, 697 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.845, CDCl<sub>3</sub>) = -9.3.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 466.2746, trobada 466.2745.

**2.3. Mètodes de síntesi dels aminoesters:**

**- Síntesi de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-3-metoxi-1-fenilpropil 4-nitrobenzoat, 3a:**

En un matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, es diposita l'aminoalcohol (1R,2R)-1-(dimetilamino)-3-metoxi-1-fenilpropan-2-ol (99.1 mg, 0.47 mmol) i es dissol en diclorometà anhidre. La solució es refreda a 0°C i s'addiciona Et<sub>3</sub>N (0.22 ml, 1.56 mmol) i clorur de mesil (0.06 ml, 0.76 mmol). Després de 2 h, s'addiciona àcid p-nitrobenzoic (0.69 g, 2.65 mmol) i sosa (0.11 g, 2.65 mmol) dissolt en aigua (3 ml). Després de 2 minuts es retira el bany de gel i la solució reacciona durant 18 hores a temperatura ambient. La mescla

s'extreu amb diclorometà (5 ml x 3) i es renta amb àcid clorhídric diluït (0.04 % v/v en aigua, 10 ml). Les fases orgàniques es renten amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) i s'assequen amb sulfat de sodi anhidre. El solvent s'evapora sota buit. El producte s'obté amb un 69% de rendiment, sense purificació posterior.

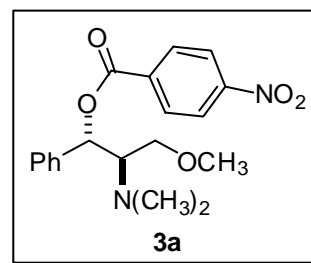
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40 (s, 3H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.66 (dd, J<sup>1</sup> = 3.6 Hz, J<sup>2</sup> = 10.2 Hz 1H), 3.77 (dd, J<sup>1</sup> = 7.3 Hz, J<sup>2</sup> = 10.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 8.24-8.26 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 2H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 41.8 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>3</sub>), 67.7 (CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 74.8 (CH), 123.7 (CH), 126.4 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 130.8 (CH), 135.6 (C), 139.0 (C), 150.7 (C), 163.5 (C) ppm.

IR 3033, 2871, 2830, 2784, 1723, 1606, 1525, 1454, 1345, 1268, 1100, 1014, 974, 872, 719, 700 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.05, CHCl<sub>3</sub>) = -53.8.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+Na<sup>+</sup>): 381.1429, trobada 381.1426.



#### - Síntesi de (1S,2R)-3-(benziloxy)-2-(dimetilamino)-1-fenilpropil 4-nitrobenzoat, 3b:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 3a. El producte pur s'obté amb un rendiment quantitatiu.

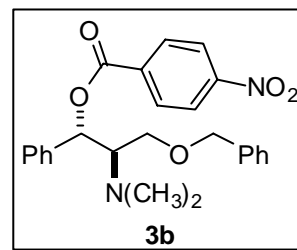
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.37 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.45 (dd, J<sup>1</sup> = 11.9 Hz, J<sup>2</sup> = 21.4 Hz 2H), 6.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H), 8.11 (m, 2H), 8.18 (m, 2H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 42.1 (CH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH), 73.3 (CH<sub>2</sub>), 75.4 (CH), 123.6 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 130.8 (CH), 135.6 (C), 138.1 (C), 139.1 (C), 150.6 (C), 163.6 (C) ppm.

IR: 3031, 2863, 2784, 1723, 1606, 1525, 1454, 1346, 1269, 1101, 720, 699 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.046, CHCl<sub>3</sub>) = -25.9.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+Na<sup>+</sup>): 457.1739, trobada 457.1721.



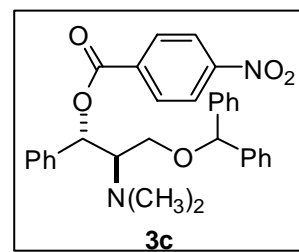
#### - Síntesi de (1S,2R)-3-(benzhidriloxi)-2-(dimetilamino)-1-fenilpropil 4-nitrobenzoat, 3c:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 3a. El producte pur s'obté amb un 71% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (s, 6H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.76 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.25 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.12-7.42 (m, 15H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.14-8.18 (m, 2H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.3 ( $\text{CH}_3$ ), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 (CH), 75.6 (CH), 84.4 (CH), 123.5 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.27 (CH), 128.32 (CH), 128.37 (CH), 130.7 (CH), 135.7 (C), 139.2 (C), 142.2 (C), 150.4 (C), 163.5 (C) ppm.

IR 3061, 3030, 2865, 2831, 2785, 2361, 1723, 1606, 1525, 1493, 1453, 1344, 1320, 1268, 1174, 1100, 909, 720, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (2.06,  $\text{CDCl}_3$ ) = -10.0. HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{H}^+$  511.2251, trobada 511.2233.



#### - Síntesi de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-(tritoloxi)propil 4-nitrobenzoat, 3d:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **3a**. El producte pur s'obté amb un 55% de rendiment.

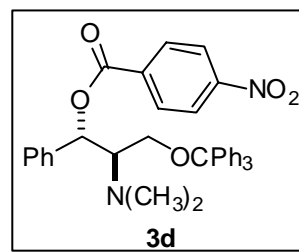
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.30 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 6.17 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.16-7.33 (m, 15H), 7.34-7.40 (m, 5H), 7.97 (m, 2H), 8.16 (m, 2H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.3 ( $\text{CH}_3$ ), 60.1 ( $\text{CH}_2$ ), 68.0 (CH), 76.1 (CH), 123.5 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.8 (CH), 135.5 (C), 139.1 (C), 143.9 (C), 150.5 (C), 163.5 (C) ppm.

IR: 3057, 3031, 2935, 2830, 2782, 2325, 1725, 1605, 1526, 1491, 1269, 1101, 763, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{23}$  (0.057,  $\text{CHCl}_3$ ) = +1.5.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 609.2365, trobada 609.2352.

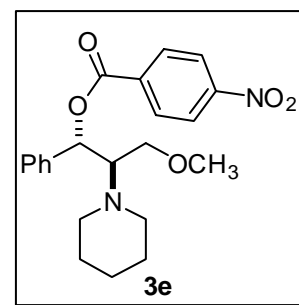


#### - Síntesi de (1S,2R)-3-metoxi-1-fenil-2-(piperidin-1-il)propil 4-nitrobenzoat, 3e:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **3a**. El producte pur s'obté amb un 57% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29-1.42 (m, 6H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J^1=4.18$  Hz,  $J^2=10.11$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J^1=6.9$  Hz,  $J^2=10.11$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 8.21-8.26 (m, 4H) ppm.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 421.2538, trobada 421.2535.



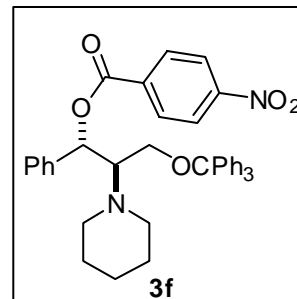
### - Síntesi de (1*S*,2*R*)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(tritoloxi)propil 4-nitrobenzoat, **3f**:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **3a**. El producte pur s'obté amb un 61% de rendiment.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38-1.50 (m, 6H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.56 (dd, J<sup>1</sup>= 3.9 Hz, J<sup>2</sup>=9.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J<sup>1</sup>= 6.5 Hz, J<sup>2</sup>=9.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 14H), 7.53-7.57 (m, 6H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.25-8.28 (m, 2H) ppm.

IR: 3028, 2971, 2933, 2802, 1721, 1604, 1528, 1490, 1445, 1316, 1272, 1109, 906, 699 cm<sup>-1</sup>

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 627.2885, trobada 627.2859.



### - (1*S*,2*R*)-2-(dietilamino)-3-metoxi-1-fenilpropil 4-nitrobenzoat, **3g**:

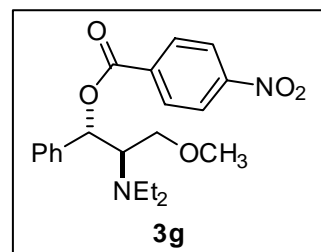
La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **3a**. El producte pur s'obté amb un 69% de rendiment.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.83 (t, J=7.0 Hz, 6H), 1.55(s, 1H), 2.47(m, 4H), 3.38 (dd, J<sup>1</sup>=4.7 Hz, J<sup>2</sup>=9.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J<sup>1</sup>=5.8 Hz, J<sup>2</sup>=9.7 Hz, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 15H), 7.39-7.42 (m, 5H), 8.01-8.05(m, 2H), 8.17-8.21(m, 2H) ppm.

RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 63.8 (CH), 77.0 (CH), 123.4 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 130.8 (CH), 135.7 (C), 139.3 (C), 143.9 (C), 163.6 (C) ppm.

IR: 3057, 3032, 2965, 2870, 2362, 1723, 1526, 1340, 1268, 1101, 1064, 697 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 615.2888, trobada 615.2859



## 2.4. Mètodes de síntesi d'aminoalcohols:

### - Síntesi de (1*S*,2*R*)-2-(dimetilamino)-3-metoxi-1-fenilpropan-1-ol, **4a**:

En un matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera de nitrogen, s'addiciona metòxid de sodi (2,03g, 35,65mmol) i es dissol en metanol (15 ml). En un altre matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera de nitrogen, s'addiciona el derivat 4-nitrobenzoat (2,13 g, 5,94 mmol) i es dissol en diclorometà (15 ml). Després, la dissolució de metòxid sòdic s'addiciona sobre el nitroderivat. La solució resultant es deixa agitar a temperatura ambient durant 30

minuts. La reacció s'atura amb una solució saturada de sal i la mescla s'extreu amb diclorometà (3x15 ml). Les fases orgàniques es combinen i s'assequen amb sulfat de sodi anhidre. El dissolvent s'evapora sota el buit. El cru de reacció es purifica amb una cromatografia flash amb sílice desactivada (amb un 2,5% de trietilamina) i eluint amb un gradient d'hexà:acetat d'etil. L'aminoalcohol s'obté amb un 82% de rendiment.

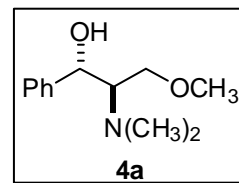
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.43 (s, 6H), 2.68 (dd,  $J^1 = 4.6$  Hz,  $J^2 = 9.7$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J^1 = 5.3$  Hz,  $J^2 = 10.1$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J^1 = 4.2$  Hz,  $J^2 = 10.2$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 4H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.2 ( $\text{CH}_3$ ), 58.9 ( $\text{CH}_3$ ), 68.5 (CH), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (CH), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH) ppm.

IR: 3059, 2988, 2919, 2893, 2870, 2834, 2808, 2780., 1447, 1317, 1260, 1243, 1203., 1109, 1079, 1059, 952, 777, 685  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.546,  $\text{CDCl}_3$ ) = +16.7.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 438.2453, trobada 438.2433.



#### - Síntesi de (1S,2R)-3-(benziloxy)-2-(dimetilamino)-1-phenylpropan-1-ol, 4b:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 4a. El producte pur s'obté amb un 52% de rendiment.

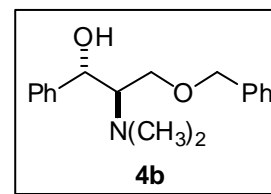
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.66 (s, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J^1 = 3.7$  Hz,  $J^2 = 11.0$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J^1 = 7.1$  Hz,  $J^2 = 11.1$  Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J^1 = 11.7$  Hz,  $J^2 = 18.2$  Hz, 2H), 5.32 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.2 ( $\text{CH}_3$ ), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 (CH), 71.7 (CH), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 125.7 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 137.2 (C) ppm.

IR: 3256, 3108, 3062, 3030, 2921, 2863, 2785, 2452, 2365, 1724, 1605, 1525, 1495, 1345, 1269, 1175, 1100, 720, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.330,  $\text{CDCl}_3$ ) = +15.4.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 286.1807, trobada 286.1793.

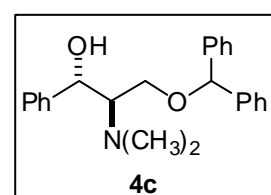


#### - Síntesi de (1S,2R)-3-(benzidriloxi)-2-(dimetilamino)-1-phenylpropan-1-ol, 4c:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 4a. El producte pur s'obté amb un 62% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.41 (s, 6H), 2.83 (dd,  $J^1 = 4.9$  Hz,  $J^2 = 9.7$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J^1 = 5.4$  Hz,  $J^2 = 10.3$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J^1 = 4.2$  Hz,  $J^2 = 10.4$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 15H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.4 ( $\text{CH}_3$ ), 66.3



(CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH), 72.5 (CH), 84.6 (CH), 126.0 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 141.7 (C), 141.8 (C), 142.4 (C) ppm.

IR: 3386, 3060, 3027, 2924, 2869, 2829, 2782, 2361, 1948, 1885, 1811, 1600, 1493, 1451, 1273, 1184, 1095, 1058, 1029, 911, 740, 698 cm<sup>-1</sup>.

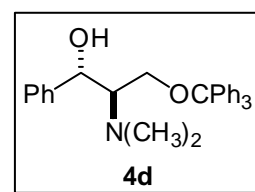
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (0.890, CDCl<sub>3</sub>) = +10.4.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 362.2120, trobada 362.2107.

#### - Síntesi de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-1-ol, 4d:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 4a. El producte pur s'obté amb un 98% de rendiment.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.24 (s, 6H), 2.97 (dd, J<sup>1</sup> = 5.4 Hz, J<sup>2</sup> = 10.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, J<sup>1</sup> = 5.9 Hz, J<sup>2</sup> = 10.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, J<sup>1</sup> = 5.3 Hz, J<sup>2</sup> = 10.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 14H), 7.36-7.39 (m, 6H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 43.4 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH), 72.0 (CH), 126.1 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 143.6 (C) ppm.

IR: 3057, 3025, 2932, 2874, 2828, 2781, 2361, 1597, 1490, 1447, 1058, 1031, 745, 697 cm<sup>-1</sup>.

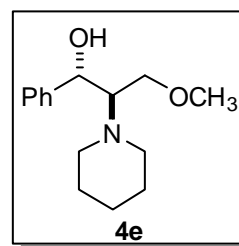
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.445, CHCl<sub>3</sub>) = +35.8.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 210.1503, trobada 210.1494.

#### - Síntesi de (1S,2R)-3-metoxi-1-fenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol, 4e:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 4a. El producte pur s'obté amb un 84% de rendiment.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31-1.38 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 4H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.77 (dd, J<sup>1</sup> = 5.3 Hz, J<sup>2</sup> = 11.4 Hz, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 3.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 4.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 7.13-7.17 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 4H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 43.6 (CH<sub>3</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 69.2 (CH), 72.2 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 129.9 (CH); 144.3 (C) ppm.

IR: 3397, 2927, 1451, 1388, 1340, 1325, 1310, 1272, 1193, 1165, 1106, 1056, 1038, 761, 744, 702, 631 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (1.352, CDCl<sub>3</sub>) = -0.5.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 250.1813, trobada 250.1807.

### - Síntesi de (1S,2R)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(tritoloxi)propan-1-ol, 4f:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb rendiment quantitatiu.

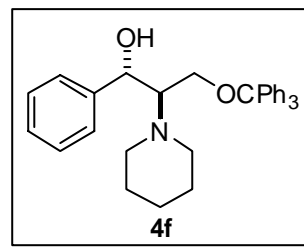
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (m, 3H), 1.43 (m, 3H), 2.34 (m, 4H), 3.02 (dd,  $J^1 = 6.1$  Hz,  $J^2 = 11.7$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J^1 = 6.7$  Hz,  $J^2 = 9.8$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J^1 = 6.2$  Hz,  $J^2 = 9.8$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.23-7.44 (m, 15H), 7.43-7.48 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.0 (CH), 71.1 (CH), 126.0 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 143.8 (C) ppm.

IR: 3375, 3057, 3027, 2930, 1597, 1490, 1448, 1060, 1032, 745, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.838,  $\text{CDCl}_3$ ) = +3.1.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 478.2757, trobada 478.2746.



### - Síntesi de (1S,2R)-2-(dietilamino)-1-fenyl-3-(tritoloxi)propan-1-ol, 4g:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un 68% de rendiment.

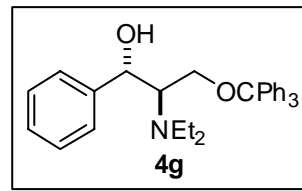
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.38 (dd,  $J^1 = 5.1$  Hz,  $J^2 = 9.3$  Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.94 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.15-7.36 (m, 12H), 7.47-7.50 (m, 6H) ppm.

DEPTQ RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 64.2 (CH), 71.0 (CH), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 142.2 (C), 143.8 (C) ppm.

IR: 3449, 3057, 3025, 2966, 2929, 2872, 2814, 2360, 1597, 1490, 1447, 1068, 762, 745, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

$\alpha_D^{20}$  (1.22,  $\text{CDCl}_3$ ): +6.0.

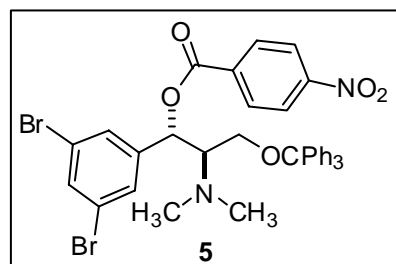
HRMS ( $\text{CI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 466.2746, trobada 466.2743.



### - Síntesi de (1S,2R)-1-(3,5-dibromofenil)-2-(dimetilamino)-3-(tritoloxi)propil 4-nitrobenzoat, 5:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un 90% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 6 H), 3.26 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 6.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.20-7.26 (m, 9 H), 7.35-7.38 (m, 8H), 7.57 (s, 1H),





7.95-7.99 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.2 ( $\text{CH}_3$ ), 59.6 ( $\text{CH}_2$ ), 67.6 ( $\text{CH}$ ), 74.5 ( $\text{CH}$ ), 122.9 (C), 123.6 ( $\text{CH}$ ), 127.1 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 130.9 ( $\text{CH}$ ), 133.7 ( $\text{CH}$ ), 143.1 (C), 143.6 (C), 163.3 (C) ppm.

IR : 3057, 2929, 2871, 2831, 2783, 2360, 2341, 1726, 1525, 1320, 1098, 904, 855, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$\alpha^{\text{D}}_{20}$ (0.88 mg/ml in  $\text{CDCl}_3$ ): -23.9.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 743.0756; trobada 743.0732.

#### - Síntesi de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-1-(3,5-dimetilfenil)-3-(tritoloxi)propil 4-nitrobenzoat, 6:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un 84% de rendiment.

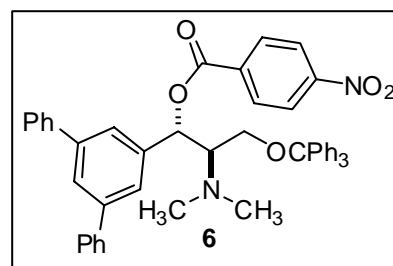
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.45 (s, 6 H), 3.52-3.60 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 6.40 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.16-7.22 (m, 9 H), 7.35-7.39 (m, 8H), 7.42-7.48 (m, 6H), 7.52-7.54 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.17-8.23 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.1 ( $\text{CH}_3$ ), 59.6 ( $\text{CH}_2$ ), 68.06 ( $\text{CH}$ ), 75.9 ( $\text{CH}$ ), 123.1 ( $\text{CH}$ ), 123.6 ( $\text{CH}$ ), 124.3 ( $\text{CH}$ ), 126.2 ( $\text{CH}$ ), 127.1 ( $\text{CH}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 128.8 ( $\text{CH}$ ), 130.5 ( $\text{CH}$ ), 130.8 ( $\text{CH}$ ), 135.2 (C), 139.6 (C), 140.8 (C), 142.1 (C), 143.6 (C), 163.2 (C) ppm.

IR : 3056, 2923, 2852, 2359, 1725, 1596, 1525, 1341, 1265, 1099, 873, 759, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (1.13,  $\text{CDCl}_3$ ): -12.0.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{49}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 739.3172; trobada 739.3152.

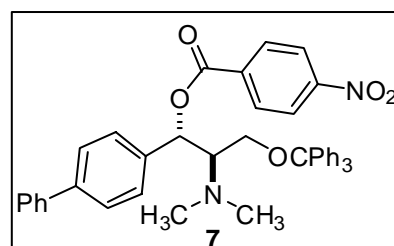


#### - Síntesi de (1S,2R)-1-(bifenil-4-il)-2-(dimetilamino)-3-(tritoloxi)propil 4-nitrobenzoat, 7:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte no es purifica i s'obté el producte amb un 95% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (s, 6 H), 3.44-3.49 (m, 1 H), 3.51 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1 H), 6.33 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.11-7.49 (m, 29 H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.1 ( $\text{CH}_3$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2$ ), 68.2 ( $\text{CH}$ ), 75.6 ( $\text{CH}$ ), 123.1 ( $\text{CH}$ ), 123.6 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.11 ( $\text{CH}$ ), 127.14 ( $\text{CH}$ ), 127.3 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.6



(CH), 128.8 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 135.1 (C), 137.1 (C), 140.5 (C), 141.1 (C), 143.5 (C), 150.7 (C), 163.2 (C) ppm.

IR: 3056, 3029, 2931, 2362, 2245, 1726, 1598, 1525, 1488, 1448, 1341, 1266.5, 1174, 1100, 908, 763, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

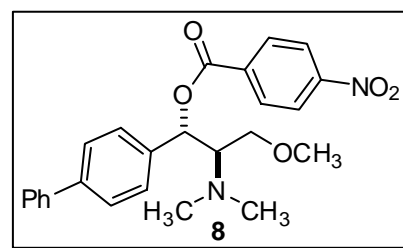
$\alpha^D_{20}$ (1.77,  $\text{CDCl}_3$ ): +22.3.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 663.2878; trobada 663.2859.

### - Síntesi de (1*S*,2*R*)-1-(bifenil-4-il)-2-(dimetilamino)-3-metoxipropil 4-nitrobenzoat, 8:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte no es purifica i s'obté el producte amb un 59% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (s, 6 H), 3.21 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.62 (dd,  $J^1 = 3.4$  Hz,  $J^2 = 10.1$  Hz, 1 H), 3.72 (dd,  $J^1 = 7.2$  Hz,  $J^2 = 10.1$  Hz, 1 H), 6.25 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 5 H), 7.48-7.52 (m, 4H), 8.17-8.20 (m, 2H), 8.24-8.27 (m, 2H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.8 ( $\text{CH}_3$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 67.6 (CH), 68.7 ( $\text{CH}_2$ ), 74.7 (CH), 123.0 (CH), 123.7 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (CH), 130.8 (CH), 135.6 (C), 137.9 (C), 140.6 (C), 141.0 (C) ppm.

IR: 2926, 1724, 1525, 1341, 1318, 1270, 1173, 1101, 1014, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

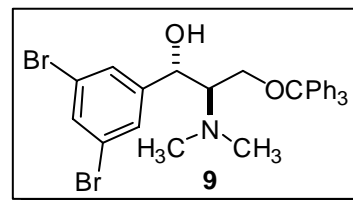
$\alpha^D_{20}$ (0.51,  $\text{CDCl}_3$ ): +16.1.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 435.1931; trobada 435.1920

### - Síntesi de (1*S*,2*R*)-1-(3,5-dibromofenil)-2-(dimetilamino)-3-(tritoloxi)propan-1-ol, 9:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un 86% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.22 (s, 6 H), 2.86 (dd,  $J^1 = 5.6$  Hz,  $J^2 = 11.2$  Hz, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 4.82 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 7.21-7.32 (m, 9 H), 7.35-7.39 (m, 8H), 7.48 (s, 1H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.3 ( $\text{CH}_3$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.6 (CH), 71.2 (CH), 122.6 (C), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 132.6 (CH), 143.5 (C), 146.5 (C) ppm.

IR : 3386, 3057, 2933, 2874, 2830, 2783, 2360, 2341, 1584, 1556, 1447, 1418, 1182, 1155, 1061, 905, 737, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

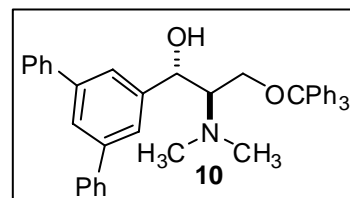
$\alpha^D_{20}$ (0.78,  $\text{CDCl}_3$ ): +15.9.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 594.0643; trobada 594.0623.

### - Síntesi de (1S,2R)-1-(3,5-difenilfenil)-2-(dimetilamino)-3-(tritiloxi)propan-1-ol, 10:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un rendiment quantitatiu.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 6 H), 3.04 (dd,  $J^1 = 5.3$  Hz,  $J^2 = 10.9$  Hz, 1 H), 3.20 (dd,  $J^1 = 6.4$  Hz,  $J^2 = 10.3$  Hz, 1 H), 6.36 (dd,  $J^1 = 4.7$  Hz,  $J^2 = 10.3$  Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 9 H), 7.32-7.36 (m, 8H), 7.41-7.46 (m, 6H), 7.54-7.56 (m, 4H), 7.63 (s, 1H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.6 ( $\text{CH}_3$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 68.9 (CH), 72.1 (CH), 124.0 (CH), 124.9 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 141.3 (C), 141.4 (C), 143.1 (C), 143.7 (C) ppm.

IR: 3057, 3031, 2927, 2828, 2781, 2360, 2342, 1595, 1448, 1062, 1031, 904, 758, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

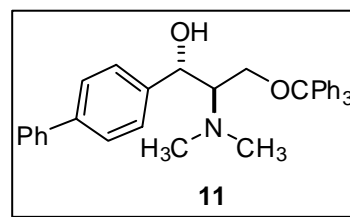
$\alpha^D_{20}$ (1.33,  $\text{CDCl}_3$ ): +16.6.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 590.3059; trobada 590.3047.

### - Síntesi de (1S,2R)-1-(bifenil-4-il)-2-(dimetilamino)-3-(tritiloxi)propan-1-ol, 11:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 93%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.37 (s, 6 H), 3.08 (dd,  $J^1 = 4.9$  Hz,  $J^2 = 10.2$  Hz, 1 H), 3.34 (m, 1H), 3.46 (m, 1 H), 5.10 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1 H), 7.29-7.69 (m, 24 H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.5 ( $\text{CH}_3$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 (CH), 72.0 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.9 (CH), 139.7 (C), 141.1 (C), 141.3 (C), 143.8 (C), 144.1 (C) ppm.

IR : 3056, 3026, 2931, 2870, 2827, 2780, 2363, 1597, 1487, 1447, 1318, 1216, 1174, 1155, 1061, 1033, 990, 899, 835, 761, 744, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

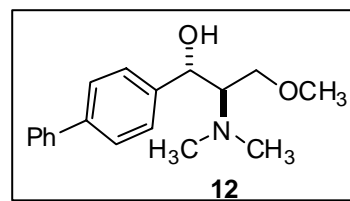
$\alpha^D_{20}$ (1.071,  $\text{CDCl}_3$ ): +65.5.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 514.2769; trobada 514.2746.

### - Síntesi de (1*S*,2*R*)-1-(bifenil-4-il)-2-(dimetilamino)-3-metoxipropan-1-ol, 12:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **4a**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 36%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.54 (s, 6 H), 3.22 (s, 3 H), 3.42 (dd,  $J^1 = 3.9$  Hz,  $J^2 = 10.8$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J^1 = 6.4$  Hz,  $J^2 = 10.8$  Hz, 1 H), 5.18 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 4 H), 7.50-7.55 (m, 4H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.2 ( $\text{CH}_3$ ), 58.9 ( $\text{CH}_3$ ), 68.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 (CH), 71.8 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (CH), 130.0 (CH), 140.1 (C), 140.8 (C) ppm.

IR: 3029, 2918, 1598, 1520, 1486, 1459, 1401, 1338, 1244, 1184, 1113., 1032, 1007, 970, 858, 831, 764, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

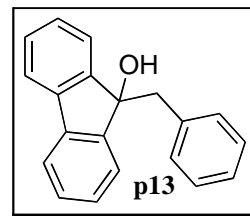
$\alpha_D^{20}$ (0.07,  $\text{CDCl}_3$ ): +469.6.

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 286.1807; trobada 286.1795.

## 2.5. Mètodes de síntesi de derivats de la fluorenona:

### - Síntesi de la 9-benzil-9*H*-fluoren-9-ol, p13:<sup>6</sup>

Un reactor de 2 L s'escalfa a 110°C sota atmosfera d'argó, durant 30 minuts, per a anhidritzar-lo. Llavors es sistema es refreda a 20°C i s'addiciona la fluorenona (233g, 1.1 mol). Aquesta es dissol amb tetrahidrofurà (650 ml) que s'addiciona via canula ( $T_r = 20^\circ\text{C}$  and 150 rpm). La reacció es refreda a 13,5°C i s'addiciona clorur de fenilmagnesi (1.4 mol) a la solució via canula.



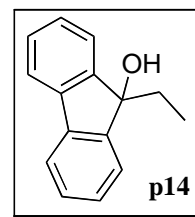
Les condicions de l'addició són : velocitat d'addició de 5 ml/min i pressió d'argó de 0.1 bar.

Després de 2 hores de reacció, la solució s'atura amb una solució saturada de clorur d'amoni i es fan extraccions amb diclorometà. Les fases orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i s'evaporen en el rotavapor. El cru s'obté amb rendiment quantitatiu i s'utilitza sense cap tipus de purificació posterior (348,3 g).<sup>84</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.27 (s, 2H), 7.90-7.49 (m, 8H) ppm.

### - Síntesi de 9-etil-9H-fluoren-9-ol, p14:<sup>6</sup>

Un reactor de 2 L s'escalfa a 110°C sota atmosfera d'argó, durant 30 minuts. Llavors es sistema es refreda a 20°C i s'addiciona la fluorenona (200g, 1.1 mol) . Aquesta es dissol amb tetrahidrofurà (800 ml) que s'addiciona via canula (Tr = 20°C and 150rpm). La reacció es refreda a 13,5°C I s'addiciona clorur d'etilmagnesi (490.5 ml, 1.4 mol) a la solució via canula.



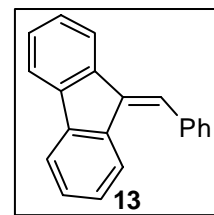
Les condicions de l'addició són : velocitat d'addició de 5 ml/min i pressió d'argó de 0.1 bar.

Després de 2 hores de reacció, la solució s'atura amb una solució saturada de clorur d'amoni i es fan extraccions amb diclorometà. Les fases orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i s'evaporen en el rotavapor. El cru s'obté amb rendiment quantitatiu i s'utilitza sense cap tipus de purificació posterior (231 g).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.53 (t, J=7.4 Hz, 3H), 2.15 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H) ppm.

### -Síntesi de 9-benziliden-9H-fluorè, 13:<sup>5</sup>

En un matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, es situa 9-benzil-9H-fluoren-9-ol (281.38 g, 1.09 mol) i es dissol en toluè anhidre (1 L). S'addiciona àcid p-toluenesulfònic monohidrat (20,97 g, 108,59 mmol), s'escalfa la solució a 70 °C i es deixa reaccionar durant 2 hores. Després la solució es refreda a temperatura ambient i la reacció s'atura amb aigua (100ml). La solució s'extreu amb diclorometà (100 ml x3) i les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre. El dissolvent s'asseca sota buit. L'oli groc residual es recristal·litza amb la quantitat mínima d'hexà: metanol 1:1 i el s'obté el producte en forma d'un sòlid blanc amb un 75% de rendiment (205.0 g). Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>

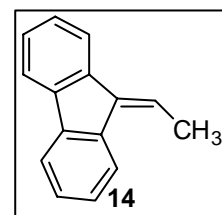


<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00-8.00 (m, 14 H) ppm.

### -Síntesi de 9-etiliden-9H-fluorè, 14: <sup>5</sup>

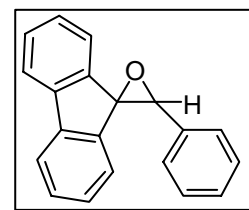
La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 13. El producte pur s'obté amb un rendiment del 75%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40 (d, J=8.0 Hz, 3H), 6.86 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.20-8.00 (m, 8 H) ppm.



### - Síntesi del rac-3'-fenilspiro[fluoren-9,2'-oxirà]: <sup>5</sup>

En un matràs de fons rodó, prèviament assecat, s'addiciona 9-benzilidè-9H-fluorè (100 mg, 0,39 mmol), MCPBA (132 mg, 0,59 mmol) i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92,6 mg, 0,79 mmol) sota atmosfera d'argó. La mescla es dissol en diclorometà (3 ml) i es deixa reaccionar durant 48 hores a temperatura ambient. La solució es filtra sobre celite i es renta amb diclorometà. L'epòxid racèmic s'obté amb un rendiment del 90% (95,0 mg). Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>

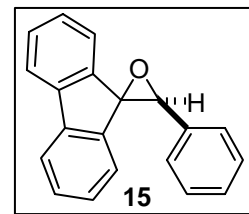


<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.96 (s, 1H), 6.51 (d, J= 11Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.60-7.80 (m, 2H) ppm.

### - Síntesi de (S)-3'-fenilspiro[fluoren-9,2'-oxirà], 15:<sup>5</sup>

En un matràs de fons rodó de 250 ml es dipositen la 9-fluorenona (1g, 3.8 mmol), el catalitzador de Jacobsen (1,4 mg, 0.236 mmol) i l'òxid de 4-fenilpiridina (1.3 mg, 3.9 mmol).

La solució es refreda fins a 0°C. Després s'addiciona una solució de NaClO de la marca comercial "Conejo" (10.6 ml, 5.9 mmol) poc a poc (2 minuts) utilitzant un embut d'addició. La solució es deixa reaccionar durant 3 hores i el cru es filtra a través de celite. La fase aquosa es renta amb diclorometà (x3) i les corresponents fases orgàniques es renten amb aigua (x3). El dissolvent s'evapora sota buit. El cru es purifica per cromatografia flash amb un gradient d'hexà: acetat d'etil. S'obté l'epòxid amb un 98.6 % d'excés enantiomèric i un 50% de rendiment. Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>

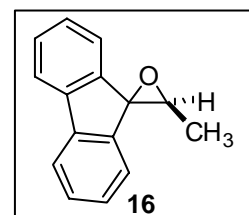


<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.96 (s, 1H), 6.51 (d, J= 11Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.60-7.80 (m, 2H) ppm.

### - Síntesi de (S)-3'-metilspiro[fluoren-9,2'-oxirà], 16: <sup>6</sup>

Hi ha dos mètodes generals que s'utilitzen per a la síntesi d'aquest epòxid:

- I) Epoxidació asimètrica de Shi: En un matràs de 250 mL amb tres boques i agitació magnètica s'addiciona el 9-etilidè-9H-fluorè (0.20g, 1.04 mmol). Aquest es dissol en acetonitril anhidre (16 ml) i dimetoximetà (32 ml). La solució es refreda a 0°C i s'addiciona un tampó de pH = 6 (4 ml), hidrogensulfat de tetrabutylammoni (48 mg, 0.12 mmol), (5S,8R,9R)-2,2-dimetil-10-oxo-



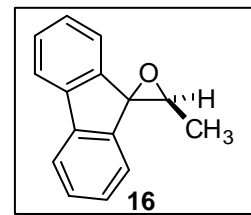
1,3,6-trioxaspiro[4.5]deca-8, 9-diil diacetat (197 mg, 0.78 mmol). El matràs s'equipa amb dos embuts d'addició: un d'ells s'omple amb oxone (2.6g, 4.24 mmol) en una solució de tampó a pH = 7 (7 ml) i l'altre embut s'omple amb una solució de carbonat potàssic (871 mg, 6.24 mmol) en aigua destil·lada (16 ml). Les dos solucions s'addicionen poc a poc durant un període de 2 hores, control·lant el pH i la temperatura. La reacció s'atura amb aigua (40 mL) dos hores després.

La mescla de reacció és transferida a un embut d'extracció i es renta amb diclorometà (15ml x 3). Les fases orgàniques s'ajunten i es renten amb una solució saturada de clorur sòdic. Aquestes s'assequen sobre sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'elimina sota buit.

El cru de la reacció es purifica per cromatografia flash amb un gradient d'hexà: acetat d'etil com a eluent. S'obté l'epòxid amb un 25% de rendiment i un 85% d'excés enantiomèric. Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69 (d, J= 5Hz, 3H), 3.87 (q, J= 5Hz, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 7.7.8-7.88 (m, 2H) ppm.

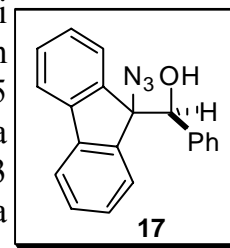
II) Epoxidació de Jacobsen: En un matràs de 500 ml de fons rodó s'addiciona 9-etilidè-9H-fluorè (10.7 g, 0.56 mmol), el catalitzador de Jacobsen (2.12g, 3.34 mmol) i l'òxid de 4-fenilpiridina (1.9 g, 11.14 mmol). La mescla es dissol en MTBE (tertbutilmetil èter): acetat d'etil 9:1 (100 ml) i la solució s'escalfa a 50°C.



Després s'addiciona lleixiu tamponat (pH = 11.3) gota a gota, utilitzant un embut d'addició. Després de 30 minuts, la reacció es refreda fins a temperatura ambient i es separen les diferents fases. La fase aquosa es renta amb acetat d'etil (2x100 ml) i es combinen les fases orgàniques. Aquestes es renten amb aigua (2x150 ml) i el dissolvent s'elimina sota el buit. El cru es purifica amb cromatografia flash utilitzant un gradient d'hexà:acetat d'etil com a eluent. El producte s'obté amb un 50% de rendiment i un 28% d'excés enantiomèric.

#### - Síntesi de (S)-(9-azido-9H-fluoren-9-il)(fenil)metanol, 17: <sup>5</sup>

En un matràs de fons rodó, es dissolen tetraisopropòxid de titani (0.9 ml, 2,92 mmol) i azidotrimetilsilà (0.8 ml, 5.85 mmol) en toluè anhidre (22,5 ml) i la solució s'escalfa a 85-90°C durant 5 hores. La solució groga es refreda fins a 75°C i s'addiciona via canula una solució de (S)-3'-fenilspiro[fluoren-9,2'-oxirà] (0.53 g, 1.95 mmol) en toluè anhidre (9.5 ml). La mescla reacciona durant 45 minuts i la solució es torna d'un color marró-roig.



Després, la solució es refreda fins a temperatura ambient i s'addiciona una solució de sosa al 10% (en una solució saturada de clorur sòdic). La reacció es manté

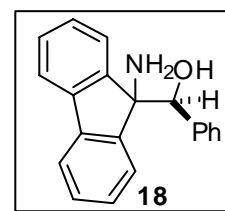
durant 18 hores a aquesta temperatura. El cru de reacció es purifica amb una columna flash amb sílica desactivada  $\text{SiO}_2\text{:Et}_3\text{N}$  (2.5%) i un gradient d'hexà: acetat d'etil com a eluent. S'obté l'azida amb un rendiment del 61 % (247.5 mg). Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.90 (br s, 1H), 5.18 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.02 (tt,  $J^1=1.3$  Hz,  $J^2=7.3$  Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.67 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H) ppm.

#### - Síntesi de (S)-(9-amino-9H-fluoren-9-il)(fenil)metanol, 18:

En un Schlenk, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó (3 cicles buit-Ar), s'addicionen Pd/C 10% (32.3 mg, 0.103 mmol).

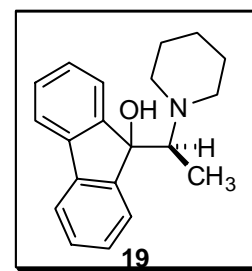
En un altre Schlenk, sota atmosfera d'argó, s'addiciona una solució amb (S)-(9-azido-9H-fluoren-9-il)(fenil)metanol (0.322 g, 1.03 mmol) en metanol (6 ml). Després la solució de l'azido derivat es canula sobre la solució de Pd/C. La mescla es deixa reaccionant durant tota la nit. El cru de reacció es filtra sobre celite, es renta amb acetat d'etil i es purifica per cromatografia flash amb  $\text{SiO}_2$  i un gradient d'hexà: acetat d'etil. El producte s'obté de forma pura amb un rendiment del 62% (0.183 g). Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.97 (br, 3H), 4.99(s, 1H), 6.58-6.86(m, 5H), 7.15-7.30 (m, 8H) ppm.

#### - Síntesi de (R)-9-(1-(piperidin-1-il)etil)-9H-fluoren-9-ol, 19:

En un matràs de fons rodó de 25 ml amb dos boques, s'addicionen l'epòxid 16 (95 mg, 0.46 mmol), piperidina (0.6 ml, 0.59 mmol) i perclorat de liti (49 mg, 0.46 mmol) i la solució s'agita durant 1 hora a 80°C, sota argó. Sobre aquesta, s'addiciona, gota a gota, una suspensió d'hidrur de sodi (11 mg, 0.46 mmol) en acetonitril (1.4 ml). La mescla es deixa reaccionant durant 45 minuts a 80°C i la solució es torna negra. Després s'atura amb gel i s'extreu amb una solució saturada de clorur sòdic i diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'evapora sota buit. El regioisòmer 19 s'aïlla quantitativament i les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>6</sup>

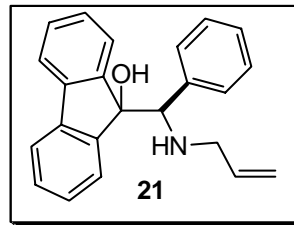


$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.45 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H), 1.30-1.60(m, 6H), 2.31-2.75 (m, 4H), 4.61 (q,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.52-7.67(m, 3H) ppm.



### - Síntesi de (R)-9-((al·lilamino)(fenil)metil)-9H-fluoren-9-ol, 21:

En un tub de pressió, sota argó, s'addicionen l'epoxid 16 (353mg, 1.3 mmol), LiClO<sub>4</sub> (443.4 mg, 2.61 mmol) i al·lilamina (762.4 mg, 13.09 mmol). La solució s'agita a 120°C durant 7 hores. Després, la solució es refreda a temperatura ambient i s'extreu amb aigua i diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i, tant el dissolvent com l'excés d'al·lilamina (bp. 53°C), s'evaporen sota el buit. El producte pur s'obté amb un rendiment del 99%.



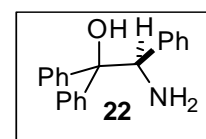
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.1 (dt, J<sup>1</sup>=1.5Hz, J<sup>2</sup>= 5.9Hz, 1H), 4.9(s, 1H), 5.0(dq, J<sup>1</sup>=1.4 Hz, J<sup>2</sup>= 2.9 Hz, J<sup>3</sup>= 10.3 Hz, 1H), 5.1 (dm, 1H), 5.8(m, 1H), 7.2-7.6 (m, 13H ppm).

IR 3331, 3062, 3025, 2926, 1733, 1449, 1200, 1016, 910, 733, 634, 528 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (CI<sup>+</sup>) calc. per a C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO(M+H<sup>+</sup>): 328.1697, trobada 328.1600.

### - Síntesi de (R)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol, 22:

En un matràs de fons rodó de 500 ml, s'addicionen R-2-(al·lilamino)-1,1,2-trifeniletanol (2.4 g, 7.29 mmol), àcid metansulfònic (946.2 ml, 14.58 mmol) i Pd/C 10% (913.2 mg, 2.92 mmol) i es dissolen en aigua (210 ml). La solució reflueix durant 14 hores sota un petit corrent d'argó, que permet eliminar el propanal que es va produint durant l'avenç de la reacció. La reacció s'atura amb una solució aquosa de sosa al 10% (100 ml) i apareix un sòlid blanc. La solució es filtra sobre celite i es renta amb aigua i diclorometà. Les fases filtrades s'extreuen amb aigua i diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i el dissolvent s'evapora sota buit. Un sòlid blanc s'obté després de la purificació amb cromatografia flash (SiO<sub>2</sub>: Et<sub>3</sub>N 2.5% i hexà/diclorometà com a eluents), que correspon a un 50% de rendiment. Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites en la literatura.<sup>7</sup>



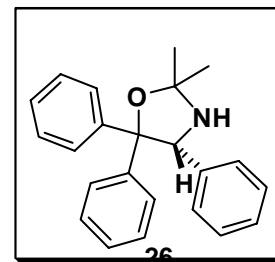
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.59 (br, 3H), 5.00(s, 1H), 7.00-7.30(m, 11H), 7.40 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.1Hz, 2H) ppm.

## 2.6. Mètode general de síntesi d'oxazolidines:

### - Síntesi de 2,2-dimetil-4,5,5-trifeniloxazolidina, 26:

En un matràs de fons rodó de 10 ml, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, s'addicionen 2-amino-1,1,2-trifeniletanol (60.4 mg, 0.21 mmol), MgSO<sub>4</sub> anhidre com a dessecant i acetona (3ml). La mescla es deixa reaccionant durant 2 h a

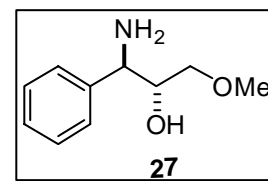
temperatura ambient. La solució es filtra sobre celite i el dissolvent s'evapora sota buit, obtenint el producte amb un 95% de rendiment.



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.51 (s, 3H), 1.83(s, 3H), 2.10(s, 1H), 2.62 (br s, 1H), 5.25(s, 1H), 6.91 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.02-7.41 (m, 13H), 7.50 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) ppm. DEPTQ RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\square$  27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 72.5 (CH), 89.3 (C), 94.7 (C), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 137.0 (C), 142.8 (C), 147.2 (C) ppm.  
 IR: 2916, 1664, 1493, 1407, 1294, 1033, 938, 732, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  
 HRMS ( $\text{CI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 330.1861, trobada 330.1800.

### (1R,2R)-1-amino-3-metoxi-1-fenilpropan-2-ol, 27. <sup>8</sup>

Una solució de 1d (4.90 g, 30 mmol),  $\text{LiClO}_4$  (78.40 g, 737 mmol) i  $\text{NaN}_3$  (9.70 g, 149 mmol) en acetonitril (147 mL) s'agita a 55  $^\circ\text{C}$  durant 24 h sota  $\text{N}_2$ . S'addiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (1.8 L) i la fase aquosa s'extreu amb  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les fases orgàniques extretes es combinen, s'assequen amb sulfat de sodi anhidre, s'evaporen amb el rotavapor i generen 6.17 g de l'azidoderivat corresponent en forma d'oli. Aquest producte s'utilitza per a continuar la síntesi sense prèvia purificació. Una solució de l'azidoderivat (6.17 g, 29.8 mmol) en MeOH (75 mL) s'addiciona via xeringa a una suspensió de Pd/C 10% (0.62 g) en MeOH (108 mL) a temperatura ambient sota  $\text{H}_2$ . Després de 36 h d'agitació a aquesta temperatura, la mescla es filtra a través de celite. L'oli residual es purifica a través d'una petita cromatografia flash sobre  $\text{SiO}_2$ , utilitzant hexà/ $\text{EtOAc}$  (50:50) com a eluent per a generar 4.9 g (91%) de 27 en forma d'oli:



$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.14 (d, 1H,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 3.93 (ddd,  $J = 5.2, 5.2, 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H,  $\text{NH}_2 + \text{OH}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  142.0 (C), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 73.6 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 (CH), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 57.8 (CH) ppm.

IR (film) 3361, 3298  $\text{cm}^{-1}$ .

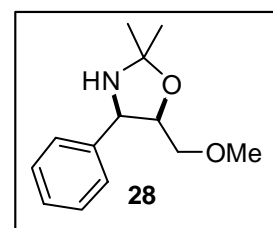
$[\alpha]_D^{23}(0.01, \text{CHCl}_3) = -31.2$ .

MS ( $\text{CI}$ ,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  199 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ) i 182 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ,  $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Anal. Elemental calc. per a  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Trobada: C, 65.93; H, 8.19; N, 7.37.

### - Síntesi de (4R,5R)-5-metoxi-2,2-dimetil-4-feniloxazolidina, 28:

En un matràs de fons rodó de 10 ml, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, s'addicionen (1R,2R)-1-amino-3-metoxi-1-fenilpropan-2-ol (0.095 mg, 0.52 mmol), tamís molecular (4Å) i acetona (3ml). La



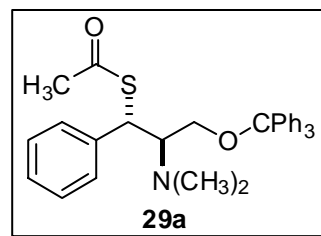
mescla es deixa reaccionant durant 14 hores, sota atmosfera d'argó. La oxazolidina es genera amb un 90% de rendiment.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 3H), 1.63(s, 3H), 2.97(dd,  $J^1=5.0$  Hz,  $J^2=10.2$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.08 (dd,  $J^1=2.9$  Hz,  $J^2=10.2$  Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.64 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H) ppm; Massa exacta:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}^+\text{H}^+$  330.1800, trobada 330.1861

## 2.7. Mètode general de síntesi d'aminotioacetats:

### - Síntesi de (1*S*,2*R*)-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-(tritoloxi)propil etanotioat, 29a:

En un matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, s'addicionen (1*R*,2*R*)-1-fenil-1-(dimetilamino)-3-(tritoloxi)propan-2-ol (800 mg, 1.68 mmol) i es dissol amb diclorometà anhidre. La solució es refreda a 0°C, s'addiciona trietilamina (0.775 ml, 5.53 mmol) i clorur de metansulfonil (0.212 ml, 2.68 mmol). La solució reacciona durant 2 hores a 0°C. Després, s'addiciona una solució aquosa de tioacetat al 10% (5 ml, 6.37 mmol). La solució es deixa arribar fins a temperatura ambient i reacciona durant 14 hores a aquesta temperatura. La reacció s'atura amb aigua i s'extreu amb diclorometà. Les fases orgàniques es renten amb una solució aquosa d'àcid clorhídric a l'1% i, després, les fases orgàniques es renten amb una dissolució de bicarbonat. Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'asseca sota el buit. El producte s'obté, sense una purificació posterior, amb un rendiment del 88%.



Les dades espectroscòpiques s'adequen als resultats de la literatura.<sup>9-1</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 4.82 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 16H), 7.43-7.47 (m, 4H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.4 ( $\text{CH}_3$ ), 48.7 (CH), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 67.7 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 140.9 (C), 143.9 (C), 194.3 (C) ppm.

IR: 3057, 3027, 2929, 2870, 2778, 2361, 1687, 1597, 1490, 1448, 1069, 762, 746, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{23}^D$  (0.046,  $\text{CDCl}_3$ ) = +101.3.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+\text{Na}^+$ ): 518.2130, trobada 518.2106.

**- Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)-3-(tritiloxi)propil, 29b:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **29a**. El producte pur s'obté amb un rendiment quantitatiu.

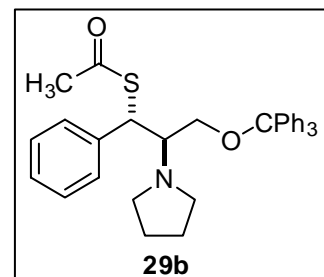
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.63 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 2H), 3.09 (q,  $J^1 = 5.8$  Hz,  $J^2 = 9.4$  Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.27 (q,  $J^1 = 3.6$  Hz,  $J^2 = 9.4$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 14H), 7.34-7.37 (m, 6H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 50.0 (CH), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 67.4 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 140.2 (C), 143.8 (C) ppm.

IR: 3057, 3026, 2927, 1687, 1597, 1490, 1448, 1220, 1070, 1032, 890, 762, 746, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{23}^D$  (0.50,  $\text{CHCl}_3$ ) = +69.4.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 522.2479, trobada 522.2476.



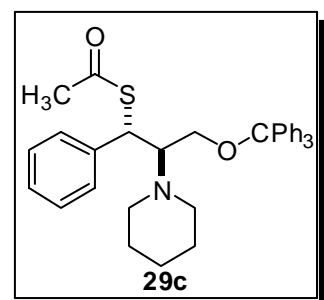
**- Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(tritiloxi)propil, 29c:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **29a**. El producte pur s'obté amb un rendiment quantitatiu.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.25-2.34 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.35 (dd,  $J^1 = 6.6$  Hz,  $J^2 = 9.7$  Hz, 1H), 4.8 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 15H), 7.46-7.50 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_3$ ), 48.8 (CH), 51.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 144.0 (C) ppm.

IR: 3059, 3026, 2926, 1688, 1491, 1445, 1056, 769, 740, 704  $\text{cm}^{-1}$ .  $\alpha_{20}^D$  (0.81,  $\text{CDCl}_3$ ) = +8.2. HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 564.2936, trobada 564.2924.

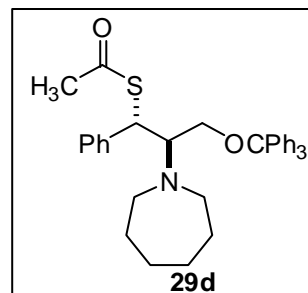


**- Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-2-(azepan-1-il)-1-fenil-3-(tritiloxi)propil , 29d:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 29a. El producte pur s'obté amb un rendiment quantitatiu.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15-1.31 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.29-3.37 (m, 3H), 4.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 14H), 7.45-7.50 (m, 6H) ppm.

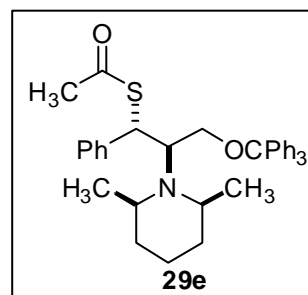
DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_3$ ), 48.7 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.1 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 141.6 (C), 144.2 (C), 194.2 (C) ppm. IR: 3057, 3030, 2912, 2849, 1683, 1489, 1447, 1350, 1224, 1134, 1059, 1031, 989, 950, 900, 764, 741, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{23}$  (1.1mg/ml,  $\text{CHCl}_3$ ) = +70.1. HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 550.2779, trobada 550.2798.



**- Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-fenil-3-(tritiloxi)propil, 29e:**

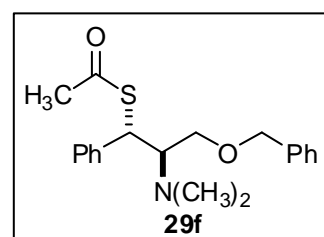
La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte 29a. El producte s'obté amb un rendiment quantitatiu.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.80 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.11 (m, 4H), 1.29 (m, 4H), 1.47 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.34 (q,  $J^1 = 5.2$  Hz,  $J^2 = 9.8$  Hz, 1H), 3.42 (q,  $J^1 = 6.3$  Hz,  $J^2 = 8.8$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 14H), 7.49-7.53 (m, 6H) ppm. DEPTQ RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.3 (CH), 50.9 (CH), 53.5 (CH), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 (CH), 87.6 (C), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 142.0 (C), 144.3 (C), 194.7 (C) ppm. IR: 3059, 3026, 2926, 1688, 1491, 1445, 1056, 169, 740, 705  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{CI}^+$ ) calc. per a  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 563.2924, trobada 564.2900.



**- Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-3-(benziloxi)-2-(dimetilamino)-1-fenilpropil, 29f:**

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte 29a. El producte s'obté amb un rendiment del 41%.



$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.07 (s, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J^1 = 6.2$  Hz,  $J^2 = 10.2$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J^1 = 3.5$  Hz,  $J^2 = 10.0$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.10-7.31 (m, 10H) ppm.

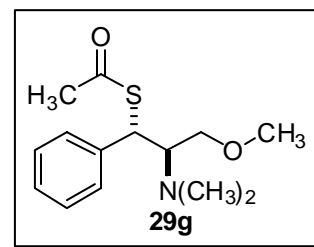
DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 (CH), 65.6 (CH), 67.9 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 129.1(CH), 138.5 (C), 140.6 (C) ppm. IR: 3027, 2861, 2783, 1717, 1493, 1452, 1362, 1268, 1156, 1101, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{23}^D(0.04155, \text{CDCl}_3) = +132.6$ . HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 366.1504, trobada 366.1488.

#### - Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-3-metoxi-1-fenilpropil, 29g:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte 29a. El producte s'obté amb un rendiment del 98%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 3.04 (dd,  $J^1 = 5.8$  Hz,  $J^2 = 11.2$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.50 (m, 2 H), 4.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_3$ ), 47.7 (CH), 58.8 ( $\text{CH}_3$ ), 67.3 (CH), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH) ppm. IR: 3060, 3027, 2923, 2871, 2827, 2780, 1687, 1451, 1353., 1279, 1188, 1116, 953, 767, 728, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{23}^D(0.053, \text{CDCl}_3) = +226.3$ . HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 290.1191, trobada 290.1178.

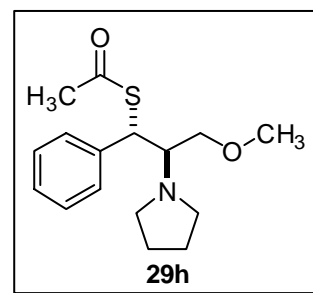


#### - Síntesi del tioacetat de (1S,2R)-3-metoxi-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)propil, 29h:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte 29a. El producte s'obté amb un rendiment quantitatiu.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.75-1.80 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.63-2.68 (m, 4H), 2.69-2.72 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.43 (q,  $^1J = 3.4$  Hz,  $^2J = 10.5$ , 1H), 5.04 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H) ppm.

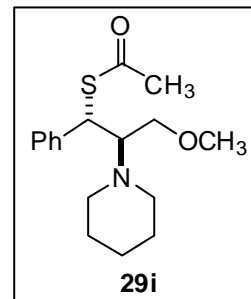
DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 49.8 (CH), 51.8 (CH), 52.4 (CH), 58.7 ( $\text{CH}_2$ ), 67.8 (CH), 70.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 140.7 (C) ppm. IR: 3215, 2924, 2815, 1717, 1453, 1230, 1195, 1102, 966, 876, 760, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{23}^D(0.45, \text{CHCl}_3) = -11.1$ . HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 294.1528, trobada 294.1479.



### - Síntesi del tioacetat de (1*S*,2*R*)-3-metoxi-1-fenil-2-(piperidin-1-il)propil, 29i:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **29a**. El producte s'obté amb un rendiment quantitatiu.

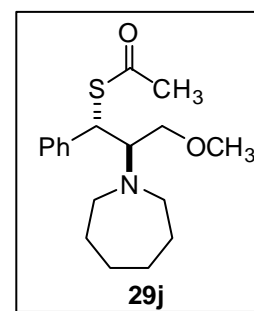
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.51 (dd, J<sup>1</sup> = 5.2 Hz, J<sup>2</sup> = 10.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 6.7 Hz, J = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (m, J = 7.3 Hz, 5H), 7.18-7.33 (m, 5H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.7 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 48.6 (CH), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>3</sub>), 67.7 (CH), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 141.4 (C), 194.8 (C) ppm. IR 3349, 2927, 2851, 2806, 1687, 1451, 1105, 960, 699 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.050, CDCl<sub>3</sub>) = +86.8. HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S (M+ H<sup>+</sup>): 308.1684, trobada 308.1682.



### - Síntesi de S-(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il)-3-metoxi-1-fenilpropil etanotioat, 29j:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **29a**. El producte s'obté amb un rendiment quantitatiu.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22-1.36 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.27-2.76 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.59 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 48.6 (CH), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 58.8 (CH<sub>3</sub>), 68.3 (CH), 71.6 (CH<sub>2</sub>), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 141.9 (C), 194.6 (C) ppm. IR: 2920, 1690, 1648, 1452, 1354, 1117, 1031, 959, 699 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.45, CHCl<sub>3</sub>) = +92.0. HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H<sup>+</sup>): 322.1879, trobada 322.1842.



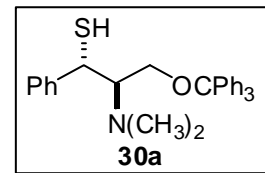
## 2.8. Mètode general de síntesi d'aminotiols:

En un matràs de fons rodó, prèviament assecat i sota atmosfera d'argó, s'addiciona el reactiu 29a (0.80 mmol) i es dissol en diclorometà anhidre (6 ml). La solució es refreda a -20°C, i s'addiciona una solució de DIBALH (1.17 ml, 1.56 mmol) gota a gota. La solució reacciona a -20°C durant 19 hores. Llavors, s'addiciona una solució aquosa saturada de clorur de sodi (10 ml) gota a gota. Quan la solució arriba a temperatura ambient, s'addiciona diclorometà (10 ml) i la solució s'extreu (10 ml x 3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'evapora amb rotavapor. El cru es purifica per columna de

cromatografia flash (SiO<sub>2</sub>: Et<sub>3</sub>N, 2.5%, i un gradient d'hexà: AcOEt). El producte **30a** s'obté amb un 70% de rendiment.

**- Síntesi de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-(tritoloxi)propan-1-tiol, 30a:**

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.09 (s, 6H), 2.98-3.03 (m, 1H), 3.29 (dd, J<sup>1</sup> = 5.6 Hz, J<sup>1</sup> = 10.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J<sup>1</sup> = 4.2 Hz, J<sup>1</sup> = 10.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 16H), 7.35-7.38 (m, 4H) ppm.



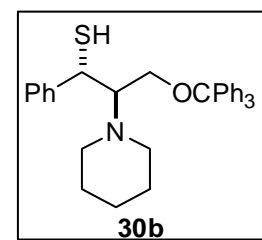
DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 42.7 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 142.7 (C), 143.9 (C), 147.2 (C) ppm. IR: 3057, 3024, 2929, 2870, 2826, 2778, 1736, 1597, 1490, 1447, 1238, 1064, 986, 761, 745, 696 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.445, CDCl<sub>3</sub>) = +35.8.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NOS (M+ H<sup>+</sup>): 454.2223, trobada 454.22205.

**- Síntesi de (1S,2R)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(tritoloxi)propano-1-tiol, 30b:**

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **30a**. El producte s'obté amb un rendiment del 89%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (s, 6H), 2.32 (m, 4H), 3.07 (dd, J<sup>1</sup> = 5.6 Hz, J<sup>2</sup> = 12.3 Hz, 1H), 3.31 (dd, J<sup>1</sup> = 5.4 Hz, J<sup>2</sup> = 9.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J<sup>1</sup> = 5.8 Hz, J<sup>2</sup> = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 15H), 7.46-7.50 (m, 5H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.6 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 70.6 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 142.6 (C), 144.0 (C) ppm.



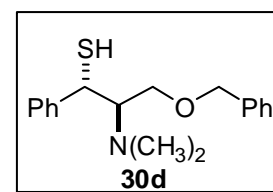
IR: 3057, 3025, 2931, 2848, 2800, 1596, 1489, 1444, 1061, 767, 743, 703 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (2.06, CDCl<sub>3</sub>) = +52.7.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>NSO (M+ H<sup>+</sup>): 494.2531, trobada 494.2518.

**- Síntesi de (1S,2R)-3-(benziloxi)-2-(dimetilamino)-1-fenilpropano-1-tiol, 30d:**

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **30a**. El producte s'obté amb un rendiment del 70%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 6H), 3.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, dd, J<sup>1</sup> = 6.3 Hz, J<sup>2</sup> = 10.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J<sup>1</sup> = 3.6 Hz, J<sup>2</sup> = 10.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.10-7.31 (m, 10H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 42.0 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 138.5 (C), 140.6 (C) ppm.



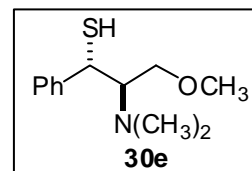
$[\alpha]_D^{23}$  (0.10,  $\text{CDCl}_3$ ) = -0.9.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NSO}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 302.1524, trobada 302.1519.

### - Síntesi de (1S,2R)-2-(dimetilamino)-3-metoxi-1-fenilpropan-1-iol, 30e:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **30a**. El producte s'obté amb un rendiment del 50%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.16 (s, 6H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J^1 = 3.6$  Hz,  $J^2 = 10.2$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J^1 = 5.8$  Hz,  $J^2 = 10.2$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{CH}$ ), 58.7 ( $\text{CH}_3$ ), 65.6 ( $\text{CH}$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 129.2 ( $\text{CH}$ ), 140.7 (C) ppm.

IR: 2922, 1453, 1377, 1280, 1121, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

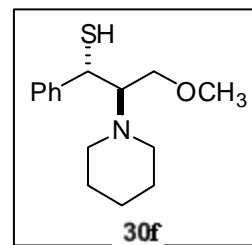
$[\alpha]_D^{23}$  (3.10,  $\text{CDCl}_3$ ) = +97.7.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NSO}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 226.1270, trobada 226.12766.

### - Síntesi de (1S,2R)-3-metoxi-1-fenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-iol, 30f:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **30a**. El producte s'obté amb un rendiment del 70%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (s, 6H), 2.29 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (dd,  $J^1 = 4.6$  Hz,  $J^2 = 9.9$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J^1 = 5.9$  Hz,  $J^2 = 10.0$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}$ ), 58.7 ( $\text{CH}_3$ ), 66.5 ( $\text{CH}$ ), 71.0 ( $\text{CH}_2$ ), 126.6 ( $\text{CH}$ ), 127.5 ( $\text{CH}$ ), 129.3 ( $\text{CH}$ ), 140.8 (C) ppm.

IR: 3060, 3026, 2928, 2804, 1702, 1597, 1452, 1310, 1271, 1202, 1167, 746, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

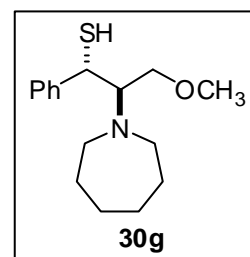
$[\alpha]_D^{23}$  (0.265,  $\text{CDCl}_3$ ) = +179.7.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOS}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 266.1579, trobada 266.1569.

### - Síntesi de (1S,2R)-2-(azepan-1-il)-3-metoxi-1-fenilpropano-1-iol, 30g:

La síntesi de l'aminotioacetat es realitza de forma anàloga al producte **30a**. El producte s'obté amb un rendiment del 65%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24-1.37 (m, 8H), 2.25 (br s, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.37 (s,



3H), 3.71 (m, 2H), 4.13 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 44.1 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 58.8 ( $\text{CH}_3$ ), 70.6 (CH), 71.7 ( $\text{CH}_2$ ), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 143.9 (C) ppm.

IR: 3059, 3026, 2920, 1451, 1116, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{23}^D$  (0.073,  $\text{CDCl}_3$ ) = +215.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NSO}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 280.1735, trobada 280.1724.

## 2.9. Addicions d'alquinilzinc a aldehids

Totes les reaccions es realitzaren sota atmosfera d'argó. El dimetilzinc utilitzat era una dissolució 2M en toluè d'Aldrich. Tots els aldehids es destil·laren abans d'utilitzar-se.

S'addiciona dimetilzinc (4 mmol, 2 mL d'una solució 2 M en toluè) a una solució de fenilacetilè (4 mmol, 0.44 mL) en dietilèter (12 mL); la mescla de reacció s'agita a 50 °C durant 1 hora. Llavors, la solució resultant es refreda a 0 °C i s'addiciona 1-(9-(piperidin-1-il)-9H-fluoren-9-il)etanol (14.4 mg). La solució resultant s'agita durant 1 hora a 0°C. Finalment, el fenilacetilè (0.117 mL, 1 mmol) s'addiciona a la solució i es deixa reaccionant durant 4 hores a 0°C. La mescla de reacció s'atura amb  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) i, llavors, s'extreu amb diclorometà (5 mL) tres vegades. Les fraccions orgàniques s'ajunten i s'assequen en presència de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre. El residu que s'obté després de l'evaporació del dissolvent es purifica en una columna cromatogràfica de tipus flash amb un gradient d'hexà i acetat d'etil.

### - Síntesi de (R)-1,4-difenilbut-3-in-2-ol:

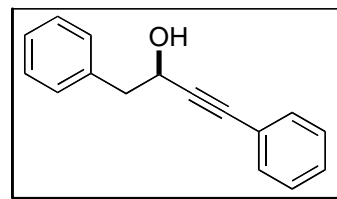
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.02 (q,  $J^1 = 6$  Hz,  $J^2 = 2.4$  Hz, 2H), 4.8 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.33 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 (CH), 84.8 (C), 88.4 (C), 121.5 (CH), 122.4 (C), 126.8 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.8 (CH), 131.5 (CH), 136.4 (C) ppm.

IR: 3375, 3275, 3027, 2922, 2363, 1601, 1492, 1450, 1126, 909, 756, 731, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

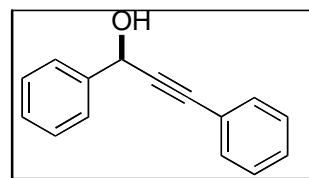
$^1$ . HPLC: Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/i-PrOH 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R(\text{R}) = 7.8$  min,  $t_R(\text{S}) = 15.6$  min.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 223.1088, trobada 223.1079.



### - Síntesi de (R)-1,3-difenilprop-2-in-1-ol:

$^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.31 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.4 (m, 2H), 7.50 (m, 2H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  65.1 (CH), 86.6 (C), 88.7 (C), 122.4 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 140.9 (C) ppm.

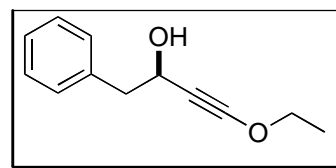
IR: 3350, 3059, 3028, 2928, 2197, 1697, 1597, 1313, 1033, 960, 912, 821, 756, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

HPLC: Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/i-PrOH 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R(\text{R})$  = 12.0 min,  $t_R(\text{S})$  = 17.9 min.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$  ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ): 231.08, trobada 231.0868.

#### (R)-4-etoxi-1-fenilbut-3-in-2-ol:

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.3 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.8 (br s, 1H), 2.9 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.0 (q,  $J^1$  = 7.2 Hz,  $J^2$  = 13.9 Hz, 2H), 4.6 (q,  $J^1$  = 6.4 Hz,  $J^2$  = 12.4 Hz, 3H), 7.2-7.3 (m, 5H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 39.2

(C), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.2 (CH), 74.7 ( $\text{CH}_2$ ), 94.6 (C), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 129.9 (CH), 137.3 (C) ppm.

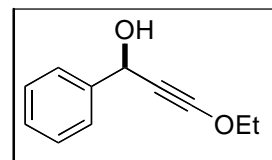
IR: 3400, 2920, 2848, 2363, 2263, 1718, 1495, 1452, 1372, 1261, 1086, 1011, 796, 702, 631  $\text{cm}^{-1}$ .

HPLC: Daicel CHIRALCEL OD-H. Hexà/i-PrOH 90:10, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R(\text{R})$  = 10.5 min,  $t_R(\text{S})$  = 11.2 min.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ): 213.0940, trobada 213.0897.

#### - Síntesi de (R)-3-etoxi-1-fenilprop-2-in-1-ol, 34:

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.3 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.6 (s, 1H), 4.0 (q,  $J^1$  = 7.28 Hz,  $J^2$  = 13.8 Hz, 2H), 5.4 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 2H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 38.8 (C), 64.5 (CH), 74.8 ( $\text{CH}_2$ ), 95.3 (C), 126.5 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 142.1 (C) ppm.

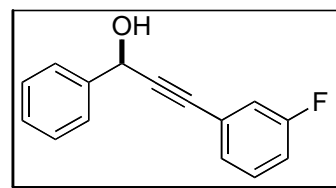
IR: 3400, 2983, 2363, 2263, 1704, 1449, 1389, 1266, 1233, 1002, 910, 743, 629  $\text{cm}^{-1}$ .

HPLC: Daicel CHIRALCEL OD-H. Hexà/i-PrOH 90:10, 0.7 mL/min,  $\lambda$  = 218 nm,  $t_R(\text{R})$  = 11.6 min,  $t_R(\text{S})$  = 14.0 min.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ): 199.0787, trobada 199.0697.

#### - Síntesi de (R)-3-(3-fluorofenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol:

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.49 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  64.9 (CH), 85.4 (C), 90.0 (C), 116.0 (d,  $J$  = 21.5 Hz, C), 118.6 (d,  $J$  = 22.8 Hz, C), 124.3 (d,  $J$  = 8.8 Hz, C), 126.9 (CH),

127.8 (d,  $J = 3.0$  Hz, CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 130.0 (d,  $J = 8.5$  Hz, CH), 140.5 (C), 161.1 (C), 163.6 (C) ppm.

IR: 3313, 1609, 1580, 1486, 1453, 1434, 1264, 1169, 1150, 1024, 985, 873, 785, 700, 682  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 249.0694, trobada 249.0692.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min.,  $\lambda = 254$  nm,  $t_r = 11.1$  min.,  $t_r = 12.0$  min.

#### - Síntesi de (R)-3-(3-clorofenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol:

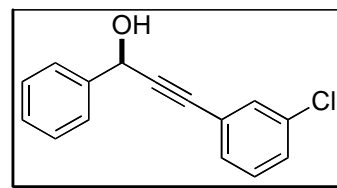
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.41 (s, OH), 5.60 (s, 1H), 7.15(t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.51-7.55 (m, 2H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  65.0 (CH), 85.2 (C), 90.1 (C), 124.2 (C), 126.8 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 131.6 (CH), 134.2 (C), 140.4 (C) ppm.

IR 2361.6, 2342.3, 1592.5, 1561.7, 1492.8, 1024.7, 901.8, 784.8, 698.4, 682.4  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1$ . HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 265.0406, trobada 265.0396.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min.,  $\lambda = 256$  nm,  $t_r = 11.4$  min.,  $t_r = 13.0$  min



#### - Síntesi de (R)-3-(2-clorofenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol:

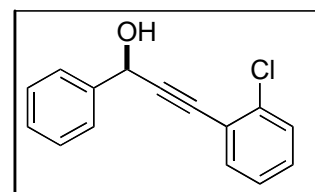
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.64 (br s, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.63-7.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  65.2 (CH), 83.5 (C), 94.0 (C), 122.5 (C), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 133.6 (CH), 136.2 (C), 140.4 (C) ppm.

IR: 3347.3, 2361.3, 2342.7, 1473.9, 1063.3, 1033.8, 755.2, 698.4  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 265.0396, trobada 265.0386.

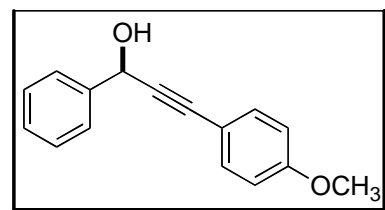
HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 95:5, 0.7 ml/min.,  $\lambda = 256$  nm,  $t_r = 30.8$  min.,  $t_r = 33.2$  min.



#### - Síntesi de (R)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.18 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.54-7.57 (m, 2H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 65.1 (CH), 114.1 (CH), 114.7 (C), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 133.4 (CH), 141.0 (C), 159.8 (C) ppm.



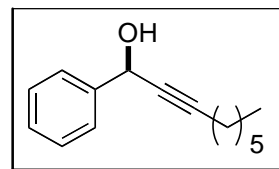
IR: 3356.4, 2190.2, 1604.6, 1509.1, 1454.3, 1290.6, 1248.8, 1172.3, 1031.5, 832.1, 701.3  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ): 261.0891, trobada 261.0886.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min.,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ,  $t_r = 17.5 \text{ min.}$ ,  $t_r = 37.0 \text{ min.}$

#### - Síntesi de (R)-1-fenilnon-2-in-1-ol:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.24 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.21-1.34 (m, 6H), 1.42-1.54 (m, 2H), 2.21 (td,  $J^1 = 2.1 \text{ Hz}$ ,  $J^2 = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H), 3.02 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H) ppm. DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 64.6 (CH), 80.3 (C), 87.5 (C), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 141.5 (C) ppm.



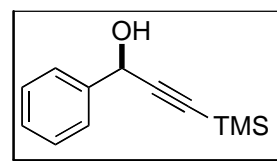
IR: 3449.2, 2933.1, 2859.3, 1644.4, 1450.6, 1265.7, 701.4  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$  ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ): 239.1412, trobada 239.1409.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 95:5, 0.5 ml/min.,  $\lambda = 212 \text{ nm}$ ,  $t_r = 14.6 \text{ min.}$ ,  $t_r = 19.6 \text{ min.}$

#### - Síntesi de (R)-1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol:

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 3H), 3.41 (s, OH), 5.37 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H) ppm.



DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.1 ( $\text{CH}_3$ ), 65.9 (CH), 92.7 (C), 106.4 (C), 127.9 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 141.5 (C) ppm.

IR: 3337, 2959, 2173, 1493, 1453, 1250, 1040, 981, 842, 761, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

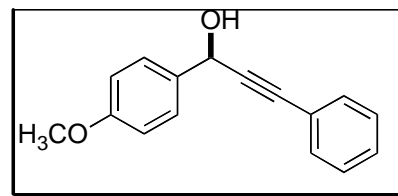
HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OSi}$  ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ): 227.0870, trobada 227.0868.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 95:5, 0.5 ml/min.,  $\lambda = 212 \text{ nm}$ ,  $t_r = 11.17 \text{ min.}$ ,  $t_r = 14.9 \text{ min.}$

#### - Síntesi de (R)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol:<sup>9</sup>

$R_f = 0.25$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 2/1$ )

$^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.54 (dm,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H); 7.47 (dd,  $J = 6.1, 3.0, 2\text{H}$ ); 7.33 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2H); 7.31 (m, 1H); 6.93 (dm,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H); 5.65 (d,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H); 3.82 (s, 3H); 2.20 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  131.8, 128.7, 128.4, 128.3, 122.6, 114.1, 64.8, 55.4, 28.7 ppm.

MS (EI, 70 eV): 238 ( $\text{M}^+$ , 46 %); 222 (68 %); 207(100 %); 178 (49 %).

GCMS (Def-LD): 16.7 min. IR: 3385 (br, OH); 3054, 3001, 2961, 2933, 2836, 2227, 1610 (s), 1511 (s), 1489, 1462, 1442, 1331, 1303, 1250.

HPLC: Chiralcel OD(hept/iPrOH = 80/20):  $t_r(R)$  = 10.2 min.,  $t_r(S)$  = 15.0 min .

$[\alpha]_D^{23}$  (c = 0.5, DCM) = +6.4.

**- Síntesi de (R)-1-(2-naftil)-3-fenilprop-2-in-1-ol:<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8.02 (s, 1H); 7.84 (m, 3H); 7.69 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H); 7.47 (dd, J = 3, 6.4 Hz, 4H); 7.30 (dd, J = 1.5, 5.6 Hz, 3H); 5.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 2.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 76 MHz):  $\delta$  138.0; 133.3; 133.2; 131.8; 128.7; 128.4; 128.3; 127.8; 126.4; 125.6; 124.7; 122.4; 88.8; 87.0; 65.3.

$[\alpha]_D^{23}$  (c = 1.0, DCM) = -10.4.

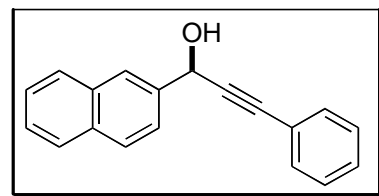
R<sub>f</sub> = 0.35 (PE/Et<sub>2</sub>O = 2/1).

IR: 3242, 3054, 2916, 2221, 1598, 1508, 1489, 1442, 1363, 1272, 1169, 1123, 1012, 980, 944, 903 cm<sup>-1</sup>.

GCMS (Def-LD): 20.3 min.

MS (EI, 70 eV): 258 (100 %); 241 (52 %); 229 (71 %); 215 (16 %); 155 (17 %); 129 (54 %); 102 (13 %); 77 (10%).

HPLC: Chiralcel OD (hept/i-PrOH = 80/20):  $t_r$  = 9.5 min.,  $t_r$  = 21.7 min.



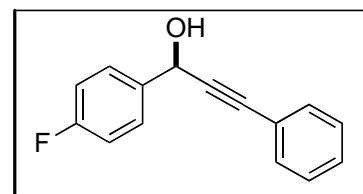
**- Síntesi de (R)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol:<sup>10, 9b</sup>**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.61-7.57 (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.68 (d, J = 6 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  162.8 (d, J = 244.6 Hz), 136.7 (d, 3.8 Hz), 131.9, 128.9, 128.9 (d = 8.4 Hz), 128.6, 122.4, 115.7 (d, J = 21.4 Hz), 88.8, 87.2, 64.8 ppm.

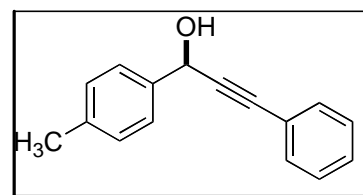
$[\alpha]_D^{23}$  (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>) = +6.1.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min.,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_r(R)$  = 14.1 min.,  $t_r(S)$  = 40.3 min.



**- Síntesi de (R)-3-fenyl-1-p-tolilprop-2-in-1-ol:<sup>11, 9a</sup>**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.29 (1H, Br, OH), 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.67 (1H, s, CHOH), 7.24-7.22 (2H, m, Ar), 7.34-7.32 (3H, m, Ar), 7.53-7.48 (4H, m, Ar) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.2 (q, CH<sub>3</sub>), 65.0 (d, CHOH), 86.5 (2 s, CC), 88.9, 122.5 (s, Ar), 126.7 (5 d, Ar), 128.3, 128.6, 129.4, 131.8,



137.8 (2 s, Ar), 138.3 ppm. IR: 3375, 3055, 3025, 2923, 2859, 2228, 2200  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{23}^D$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ) (R) = +2.8. HPLC: Daicel CHIRACEL OD column, hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min.,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_r$ (R) = 9.3 min.,  $t_r$ (S) = 20.4 min.).

**- Síntesi de (R)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-ol:<sup>12</sup>**

$^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50 (br s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H) ppm.

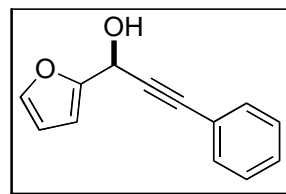
$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.6 (CH), 85.8 (C), 86.1 (C), 107.9 (CH), 110.4 (CH), 122.0 (C), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 131.8 (CH), 143.1 (CH), 152.9 (C) ppm.

HPLC: Chiralcel OD-H, hexà/i-PrOH 90/10,  $t_r$  (S) = 10.3 min,  $t_r$  (R) = 21.1 min.

$[\alpha]_{25}^D$  (c 0.58,  $\text{CHCl}_3$ , ee 83%) = +34.

MS(EI): 198 ( $\text{M}^+$ , 19), 181 (26), 141 (100).

HRMS = 198.0673,  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ , calc. 198.0681.

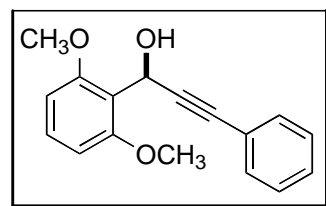


**- Síntesi de (R)-1-(2,6-dimetoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol:<sup>9c</sup>**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.15 (s, 1H), 3.88 (s, 6H), 4.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.39 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 76 MHz):  $\delta$  56.1, 57.0, 83.0, 90.2, 104.7, 117.7, 123.3, 128.0, 128.1, 129.4, 131.8, 157.6 ppm.

Rf = 0.20 (PE/Et<sub>2</sub>O = 2/1). GCMS : 17.7 min. MS (EI, 70 eV): 253 (100 %); 237 (47 %); 165 (22%); 151 (10 %); 138 (12 %); 115 (14 %); 91 (13 %). IR: 3539, 3009, 2938, 2839, 2361, 1596, 1477, 1436, 1401, 1334, 1292, 1263, 1228, 1174, 1105, 1032, 998, 961  $\text{cm}^{-1}$ . HPLC: Chiralcel OD (hex/i-PrOH = 90/10):  $t_r$  = 20.5 min.,  $t_r$  = 27.2 min.



**- Síntesi de (R)-1-cyclohexil-3-fenilprop-2-in-1-ol:<sup>13, 9b</sup>**

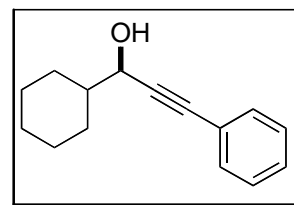
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38-1.05 (m, 5H), 1.98-1.53 (m, 7H), 4.38(d, 1H, J 6.0Hz), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25.9, 26.4, 28.2, 28.7, 44.4, 67.7, 85.7, 89.3, 122.8, 128.25, 128.27, 131.7 ppm.

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) m/e 232 [ $\text{M} + \text{NH}_4$ ].

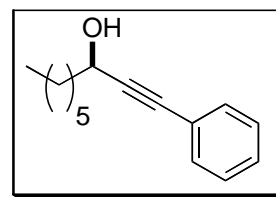
HMRS calc. per a  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}]^+$ : 214.1358; trobada: 214.1370.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min.,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_r$ (R) = 5.7 min.,  $t_r$ (S) = 11.4 min.



**- Síntesi de(R)-1-fenilnon-1-in-3-ol:<sup>11,9a</sup>**

<sup>1</sup>H RMN ((400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.92-0.88 (3H, m, CH<sub>3</sub>), 1.39-1.30 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.57-1.49 (2H, m, CHOHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87-1.78 (2H, m, CHOHCH<sub>2</sub>), 4.61 (1H, dd, J 10.3, 5.9, HOH), 7.33-7.30 (3H, m, Ph), 7.46-7.43 (2H, m, Ph) ppm.



<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (q, CH<sub>3</sub>), 22.6 (4, t, H<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 25.2, 29.0, 31.7, 37.9 (t, CHOHCH<sub>2</sub>), 63.0 (d, CHOH), 84.8 (2 s, CC), 90.2, 122.7 (s, Ph), 128.3 (3 " d, Ph), 128.3, 131.7 ppm.

IR: 3346 (br, O.H), 3082, 3058, 3034, 3022 (C.H arom.), 2955, 929, 2858(C.H aliph.), 2230, 2204 (C&C)cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.69,CHCl<sub>3</sub>) =+1.5.

HPLC: Daicel CHIRACEL OD-H, hexà/ i-PrOH 90:10, 1 ml/min., λ = 254 nm, t<sub>r</sub>(R)=5.7 min., t<sub>r</sub>(S)=11.4 min.).

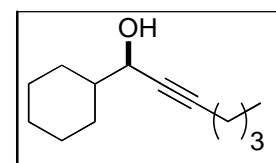
m/z 360.4 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 343.4 ([M+H]<sup>+</sup>, 45%), 325.4 ([M-OH]<sup>+</sup>, 25%).

**2.10. Procediment general per a l'addició nucleòfila d'acetilens terminals a aldehids:**

El triflat de zinc (36.2 mg, 0.1 mmol), s'addiciona en un matràs de fons rodó de dos boques i de 5 ml. Aquest s'asseca durant tota la nit a 125°C i sota el buit. Al dia següent s'addiciona el lligand (0.1 mmol) i es deixa assecat al buit, 5 mbar, durant mitja hora. Després s'addiciona el toluè (0.2 ml ). La mescla de reacció es trasvassa a un matràs de 5 ml de fons rodó, prèviament assecat, i s'addicionen 2 ml de toluè. S'afegeix trietilamina (34.2 µl, 0.2 mmol), prèviament destil·lada. Es deixa reaccionar la mescla sota argó. Després de dos hores s'addiciona l'acetilè (0.6 mmol), prèviament destil·lat, que es deixa reaccionar durant 30 minuts. Després s'addiciona l'aldehid (0.5 mmol) i es deixa reaccionar 4 hores a temperatura ambient. Finalment la reacció s'atura amb una dissolució saturada de clorur amònic i la mescla s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i s'evapora el dissolvent. Les dades espectroscòpiques de tots els productes es corresponen a les trobades en la bibliografia.

**- Síntesi de(R)-1-ciclohexilhept-2-in-1-ol:<sup>13b</sup>**

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.29-0.96 (m, 5H), 1.54-1.30 (m, 5H), 1.62 (d, J= 5.7Hz, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 2.22 (dt, J<sup>1</sup>=7.2, J<sup>2</sup>=1.8Hz, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H) ppm.



<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.6, 18.4, 21.9, 25.9, 25.9, 26.4, 28.1, 28.6, 30.8, 44.3, 67.4, 80.1, 86.2 ppm.



Anàlisi d'HPLC de l'ester de 3,5-dinitrobenzoat (Chiralcel OD-H, 5% i-PrOH in hexà, 0.85 mL/min, 254 nm), tr 10.1 (R, majoritari), 17.4 (S, minoritari).

$[\alpha]_D^{25}$  (0.104, CHCl<sub>3</sub>) = -6.6.

FTIR: 3351, 2926, 2853, 2670, 2234, 1628, 1451, 1379, 1328, 1142, 1083, 1011, 893, 735 cm<sup>-1</sup>.

MS anal. calc. per a C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O: C, 80.36; H, 11.41. Trobada: C, 80.34; H, 11.23.

#### - Síntesi de (R)-1-Ciclohexil-3-trietilsilil-2-propin-1-ol:<sup>13b</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.60 (q, J = 8.0Hz, 6H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 1.30- 0.89 (m, 5H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.89-1.63 (m, 6H), 4.16 (d, J = 5,9Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.3, 7.4, 25.9, 26.0, 26.5, 27.9, 28.7, 44.2, 67.8, 87.6, 107.3 ppm.

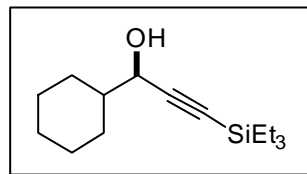
Anàlisi d'HPLC de l'ester de 3,5-dinitrobenzoat

(Chiralcel OD-H, 6% i-PrOH en hexà, 0.3 mL/min, 254 nm), tr 19.1 (R, majoritari), 21.4 (S, minoritari).

$[\alpha]_D^{27}$  (0.11, CHCl<sub>3</sub>) = -5.4.

FTIR: 3351, 2927, 2854, 2169, 1452, 1415, 1236, 1084, 1020, 893, 726 cm<sup>-1</sup>.

MS anal. calc. per a C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>OSi: C, 71.36; H, 11.18. Trobada: C, 71.47; H, 11.26.



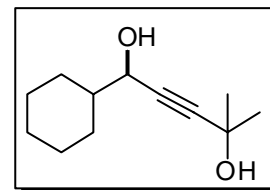
#### - Síntesi de (R)-1-ciclohexil-4,4-dietoxibut-2-in-1-ol:<sup>14, 13b</sup>

Anàlisi d'HPLC de l'ester de 3,5-dinitrobenzoat (Chiralcel OD, 5% i-PrOH en hexà, 0.85 mL/min, 254 nm), tr 27.8 (R, majoritari), 36.4 (S, minoritari).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32-0.98 (m, 5H), 1.24 (t, J= 7.2Hz, 6H), 1.91-1.48 (m, 7H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 5.31 (d, J=1.2Hz, 1H) ppm.

#### - Síntesi de (R)-1-Ciclohexil-4-metil-2-pentin-1,4-diol:<sup>10, 15, 13b</sup>

Es va utilitzar 2-trimetilsililoxi-2- metil-3-butí com l'alquí de partida. El temps de reacció és de 4 hores. Per a eliminar el grup trimetilsilil es realitzà una dilució de la mescla de reacció amb èter dietílic (3 mL) i THF (0.1 mL) i s'agita amb with HCl (solució aquosa al 10%; 3 mL) durant 0.2 h. La emscla de reacció s'addiciona en un embut d'extracció amb èter dietílic (10 mL). Les fases es separen i la fase orgànica es va rentar amb una solució aquosa de HCl (10%; 3 mL). Les fases aquoses combinades es van extreure amb èter dietílic (2 x 10 mL). Les fases orgàniques combinades es van rentar amb una solució aquosa de NaCl (sat.) (10 mL), es van assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i concentrat al buit. La purificació es va fer en una columna flash (SiO<sub>2</sub>: 35-40% acetat d'etil en pentà). El producte es va aïllar com un oli incolor amb un 80% de rendiment i un 99% d'ee.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32-0.92 (m, 5H), 1.51 (s, 6H), 1.59-1.40 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 5H), 2.52-1.92 (br s, 2H), 4.15 (d, 1H,  $J = 6.3\text{Hz}$ ) ppm.

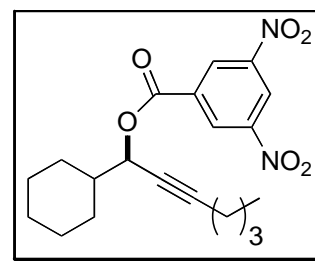
Anàlisi d'HPLC de l'ester de 3,5-dinitrobenzoat (Chiralcel AD, 10% i-PrOH in hexà, 0.9 mL/min, 254 nm), tr 25.9 (majoritari), 54.9 (minoritari).

### 2.11. Procediment general per a l'esterificació d'alcohols propargílics:<sup>13,10b</sup>

L'alcohol propargílic (0.12 mmol) es dissol en 10 ml de diclorometà anhidre, en un matràs de fons rodó de 5ml i sota atmosfera d'argó. Després s'addiciona el clorur de 3,5-dinitrobenzoil (112.2 mg, 0.5 mmol), la trietilamina (50.8  $\mu\text{l}$ , 0.4 mmol) i una punta d'espàtula de DMAP. La mescla es deixa reaccionant durant 18 h a temperatura ambient. Al dia següent la solució s'atura amb aigua i s'extreu la mescla amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru de reacció es columna amb sílice i un gradient d'hexà-acetat d'etil, obtenint el corresponent producte pur.

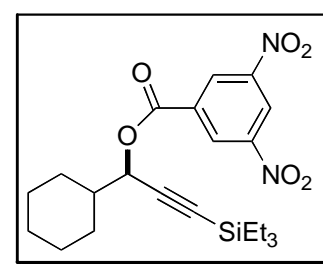
#### - Síntesi de 3,5-dinitrobenzoat de (R)-1-ciclohexilhept-2-inil:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.36-1.14 (5H), 1.36-1.38 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 12.1\text{ Hz}$ , 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 1.96 (d,  $J = 10.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.25 (td,  $J^1 = 6.9\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1.2\text{ Hz}$ , 2H), 5.52 (d,  $J = 5.8\text{ Hz}$ , 1H), 9.18-9.16 (2H), 9.24-9.22 (1H) ppm.



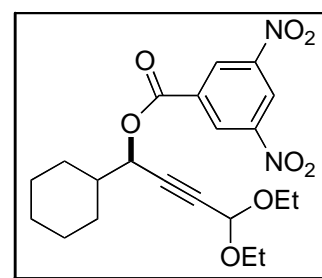
#### - Síntesi de 3,5-dinitrobenzoat de (R)-1-ciclohexil-3-(triethylsilyl)prop-2-inil:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.62 (q,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 6H), 0.99 (t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 9H), 1.15-1.36 (m, 5H), 1.69-2.01 (m, 6H), 5.56 (d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ , 1H), 9.15-9.19 (m, 2H), 9.23-9.25 (m, 1H) ppm.



#### - Síntesi de 3,5-dinitrobenzoat de (R)-1-ciclohexil-4,4-dietoxibut-2-inil:

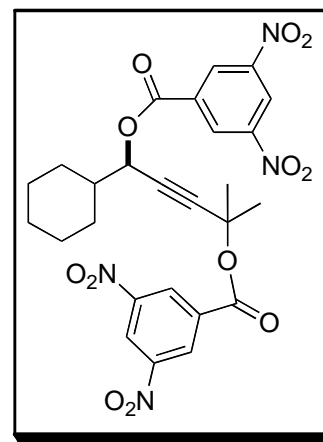
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 6H), 1.69-2.00 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 5.62 (d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ , 1H), 9.14-9.17 (m, 2H), 9.22-9.26 (m, 1H) ppm.



### - Síntesi de bis(3,5-dinitrobenzoat) de 1-ciclohexil-4-metilpent-2-í-1,4-diil:

En aquesta reacció cal posar-hi el doble de clorur de 3,5-dinitrobenzoil, ja que hi ha dos alcohols per a protegir.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.18-1.36 (m, 6H), 1.80-1.99 (m, 11 H), 5.59 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 9.09 (m, 2H), 9.16(m, 2H), 9.22 (m, 1H), 9.24 (m, 1H) ppm.



### 2.12. Procediment general per a l'obertura regioselectiva d'epòxids amb aminoesters:

#### - Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)-3-(1*H*-indole-3-il)propanoat de metil, 44:

Una solució de (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-3-fenilpropanol (0.50 g, 3.32 mmol),  $\text{LiClO}_4$  (1.77g, 16.64 mmol) i l'ester etílic de triptòfan (4.99 mmol) en acetonitril (20 mL) s'agiten a 90°C durant 15 h sota argó. S'addiciona aigua (8 mL) a la mescla de reacció i la fracció aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les fases orgàniques es combinen i la mescla s'asseca sota buit. L'oli residual es purifica amb una cromatografia flash en fase reversa amb sílice  $\text{C}_{18}$  i aigua/acetonitril (des de 80/20 a 10/90) com a eluent. S'obté 44 amb un 89% de rendiment.

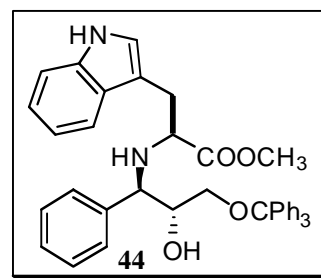
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.87 (dd,  $J^1 = 4.4$  Hz,  $J^2 = 9.9$  Hz, 1 H), 2.97-3.03 (m, 2 H), 3.08 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 3.18 (dd,  $J^1 = 5.2$  Hz,  $J^2 = 14.3$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J^1 = 5.3$  Hz,  $J^2 = 8.3$  Hz, 1H), 3.01 (s, 3 H), 3.82 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 3.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.69-6.73 (m, 3H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 10H), 7.33-7.39 (8H), 7.76 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\square$  29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 58.9 (CH), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.3 (CH), 73.3 (CH), 111.1 (CH), 111.3 (C), 119.0 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 123.2 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 136.2 (C), 138.4 (C), 175.3 (C) ppm.

IR: 3418, 3337, 3057, 3028, 2925, 1731, 1490, 1448, 1210, 1070, 741, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (1.00,  $\text{CDCl}_3$ ): -45.6.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 611.2910; trobada 611.2885.



**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)-3-(1*H*-indole-3-il)propanoat de metil, 45:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 40%.

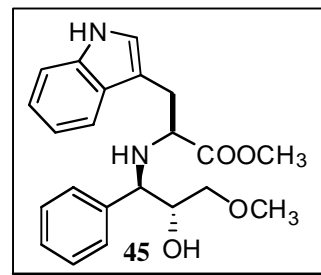
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.02-3.09 (m, 2 H), 3.11-3.16 (m, 1 H), 3.17-3.24 (m, 5 H), 3.47 (dd,  $J^1 = 5.1$ ,  $J^2 = 8.2$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.86 (m, 2 H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.01-7.21 (m, 6 H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 58.9 ( $\text{CH} + \text{CH}_3$ ), 63.6 ( $\text{CH}$ ), 72.8 ( $\text{CH}$ ), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 111.1 ( $\text{CH}$ ), 111.4 (C), 118.9 ( $\text{CH}$ ), 119.5 ( $\text{CH}$ ), 122.2 ( $\text{CH}$ ), 122.9 ( $\text{CH}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 127.6 (C), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 136.3 (C), 138.7 (C), 175.3 (C) ppm.

IR: 3317, 2917, 1731, 1455, 1455, 1433, 1201, 909, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (1.52,  $\text{CDCl}_3$ ): -75.4.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 383.1971; trobada 383.1955.



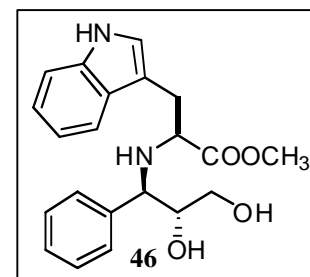
**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoat de metil, 46:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 62%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.0(dd,  $J^1 = 7.9$  Hz,  $J^2 = 13.7$  Hz, 1H), 3.1(dd,  $J^1 = 5.8$  Hz,  $J^2 = 18.7$  Hz, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 9H), 8.8 (br s, 1H) ppm.

DEPTQ RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 59.8 ( $\text{CH}$ ), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.2 ( $\text{CH}$ ), 73.5 ( $\text{CH}$ ), 110.7 (C), 111.5 ( $\text{CH}$ ), 118.5 ( $\text{CH}$ ), 119.3 ( $\text{CH}$ ), 122.0 ( $\text{CH}$ ), 123.4 ( $\text{CH}$ ), 127.4 (C), 127.9 ( $\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 136.3 (C), 139.2 (C), 175.1 (C) ppm.

IR: 3412, 3328, 3059, 2950, 1725, 1456, 1434, 1340, 1199, 1093, 1028, 907, 726, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{25}$  (0.18,  $\text{CHCl}_3$ ) = -58.2. HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  368.17, trobada 368.1659.



**- Síntesi de (S)-2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)-3-(1*H*-indole-3-il)propanoat de metil, 47:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 49%.

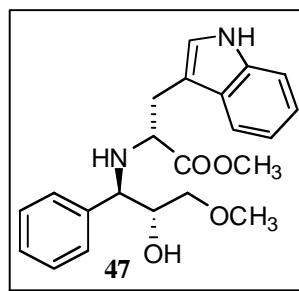
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.08-3.23 (m, 4H), 3.26 (s, 3 H), 3.48 (s, 3H), 3.61-3.65 (dd,  $J^1=5.8$  Hz,  $J^2=7.0$  Hz, 1 H), 3.77-3.79 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 3.84-3.88 (m, 1H), 7.10-7.38 (m, 9H), 7.58 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ), 59.0 ( $\text{CH}_3$ ), 60.1 (CH), 64.0 (CH), 71.6 (CH), 73.8 ( $\text{CH}_2$ ), 111.2 (CH), 111.6 (C), 118.7 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 122.7 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 139.4 (C), 175.0 (C) ppm.

IR: 3329, 2919, 1728, 1455, 1434, 1340, 1199, 1095, 740, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ (0.92,  $\text{CDCl}_3$ ): -39.1.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$  (M+Na): 405.1790; trobada 405.1772.



#### - Síntesi de (S)-2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(trifluoromethoxy)propilamino)-3-(1H-indole-3-il)propanoat de metil, 48:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 44. El producte pur s'obté amb un rendiment del 74%.

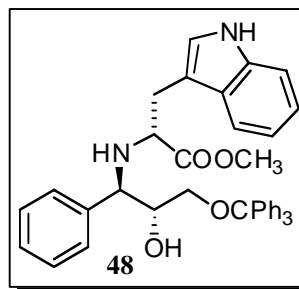
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.49 (br s, 1 H), 2.90-3.15 (m, 5 H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (t,  $J=6.7$  Hz, 2 H), 3.79 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.06-7.28 (m, 13H), 7.33 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 5H), 7.51-7.53 (d,  $J^1=7.9$  Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 60.3 (CH), 64.57 (CH), 64.62 ( $\text{CH}_2$ ), 72.1 (CH), 86.9 (C), 111.2 (CH), 111.5 (C), 118.8 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 136.1 (C), 139.1 (C), 143.8 (C), 174.9 (CH) ppm.

IR: 3337, 3027, 2891, 1737, 1493, 1436, 1200, 1116, 965, 759, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ (0.87,  $\text{CDCl}_3$ ): -29.08.

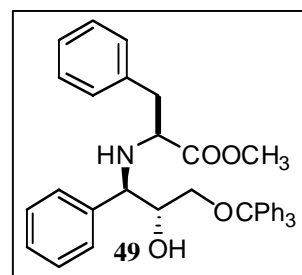
HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$  (M+Na): 633.2729; trobada 633.2737.



#### - Síntesi de (S)-2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(trifluoromethoxy)propilamino)-3-fenilpropanoat de metil, 49:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 44. El producte pur s'obté amb un rendiment del 15%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.74-3.02 (m, 4H), 3.27 (dd,  $J^1=5.2$  Hz,  $J^2=9.0$  Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.80 (t,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 3.88 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 6.72 (m, 2 H),



6.96-7.10 (m, 4 H), 7.15-7.29 (m, 13H), 7.38 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 60.3 ( $\text{CH}$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.2 ( $\text{CH}$ ), 73.4 ( $\text{CH}$ ), 126.6 ( $\text{CH}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 127.2 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 129.37 ( $\text{CH}$ ), 137.4 (C), 138.4 (C), 143.9 (C), 175.0 (C) ppm.

IR: 3434, 3333, 3084, 3058, 2948, 2926, 2363, 2343, 1733, 1491, 1448, 1198, 1068, 745, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.62,  $\text{CDCl}_3$ ): -36.8.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 572.2801; trobada 572.2806.

### - Síntesi de (S)-2-((1R,2R)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)-3-fenilpropanoat de metil, 50:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 45%.

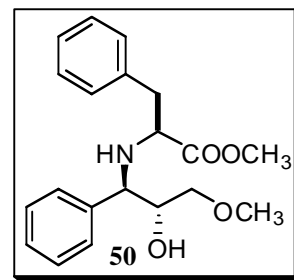
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.81 (dd,  $J^1=9.0$  Hz,  $J^2=13.3$  Hz, 1 H), 3.02 (dd,  $J^1=5.1$  Hz,  $J^2=13.3$  Hz, 1 H), 3.18-3.20 (m, 2 H), 3.24 (s, 3H), 1.06 (dd,  $J^1=5.1$  Hz,  $J^2=9.0$  Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.81 (m, 2 H), 6.87-6.91 (m, 2 H), 7.13-7.21 (m, 5H), 7.26-7.32 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 59.0 ( $\text{CH}_3$ ), 60.1 ( $\text{CH}$ ), 63.7 ( $\text{CH}$ ), 72.8 ( $\text{CH}$ ), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 129.4 ( $\text{CH}$ ), 137.4 (C), 138.7 (C), 175.0 (C) ppm.

IR: 3323, 3061, 3027, 2890, 1735, 1454, 1195, 1119, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (1.90,  $\text{CDCl}_3$ ): -68.9.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 344.1862; trobada 344.1847.

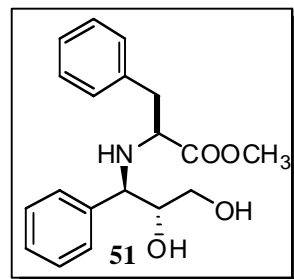


### - Síntesi de (1R,2R)-1-((1S)-1-metoxycarbonil-2-feniletilamino)-1-fenil-2,3-propandioli, 51:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 26%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.76 (dd,  $J^1=13.6$  Hz,  $J^2=9.6$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J^1=13.6$  Hz,  $J^2=4.8$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J^1=9.2$  Hz,  $J^2=6.4$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J^1=11.6$  Hz,  $J^2=4$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J^1=11.6$  Hz,  $J^2=4.8$  Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 59.7 ( $\text{CH}$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 64.5 ( $\text{CH}$ ), 74.1 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 128.5 ( $\text{CH}$ ), 129.2 ( $\text{CH}$ ), 137.0 (C), 138.4 (C), 174.9 (C) ppm.



IR (film): 3331, 3061, 3027, 2950, 1732, 1494, 1453, 1274, 1210, 1029, 757, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{23}^D$  (0.18,  $\text{CHCl}_3$ ) = -58.2.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 330.1705, trobada 330.1718.

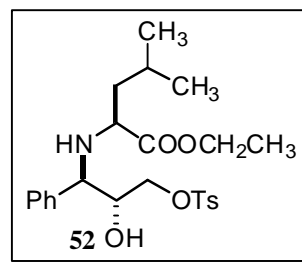
**- Síntesi de (S)-2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tosiloxi)propilamino)-4-metilpentanoat d'etil, 52:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 70%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.80 (d,  $J=5.2$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J=5.2$  Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.50 (br s, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.26-7.42 (m, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.2 (CH), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 (CH), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.1 (CH), 52.3 (CH), 56.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 (CH), 125.2 (CH), 127.5 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (CH), 138.5 (C), 145.2 (C), 167.0 (C) ppm.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 464.1725, trobada 464.1738.



**- Síntesi de (S)-2-((1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)-4-metilpentanoat d'etil, 53:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 23%.

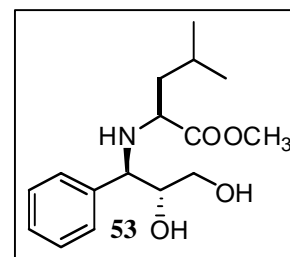
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.73 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.8 (br m, OH), 3.13 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 7.3 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 (CH), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 56.8 (CH), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 64.5 (CH), 74.3 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 139.0 (C), 176.4 (C) ppm.

IR (film): 3331, 3028, 2955, 1735, 1453, 1202, 1029, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (CI,  $\text{CH}_4$ )  $m/z$  296 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{H}^+$ , 100).  $[\alpha]_{23}^D$  (0.16,  $\text{CHCl}_3$ ) = -101.5.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 296.1862, trobada 296.1854.



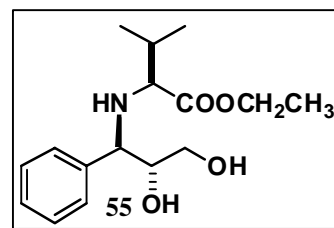
**- Síntesi de (S)-etil 2-((1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)-3-metilbutanoat, 55:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 70%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H), 1.12 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H), 1.95 (m, 1H), 2.56 (br s, 3H), 3.05 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.59-3.68 (m, 3H), 3.84-3.96 (m, 3H), 3.84-3.96 (m, 3H), 7.27-7.40 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.0 ( $\text{CH}$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 65.8 ( $\text{CH}$ ), 66.5 ( $\text{CH}$ ), 73.0 ( $\text{CH}$ ), 126.5 ( $\text{CH}$ ), 127.9 ( $\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 139.5 (C), 174.4 (C) ppm. IR: 3434, 3332, 3062, 3028, 2961, 2928, 2820, 2364, 2325, 1728, 1602, 1453, 1388, 1367, 1274, 1236, 1188, 1152, 1119, 1027, 966, 760, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{23}$  (0.83,  $\text{CDCl}_3$ ) = -8.0. HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 296.1678, trobada 296.1673.



#### - Síntesi de (R)-metil 3-hidroxi-2-((1R,2R)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino) propanoat, 56:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 32%.

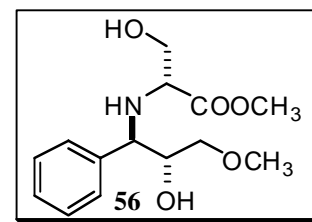
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.25-3.39 (m, 6H), 3.61-3.76 (m, 5 H), 3.93-4.01 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  52.2 ( $\text{CH}_3$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 60.4 ( $\text{CH}$ ), 63.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.0 ( $\text{CH}$ ), 73.0 ( $\text{CH}$ ), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 127.9 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 138.6 (C), 173.7(C) ppm.

IR: 3398.0, 2888.9, 1732.7, 1453.5, 1198.0, 1056.8, 965.5  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (1.33,  $\text{CDCl}_3$ ): -89.3382.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 284.1498; trobada 284.1502.

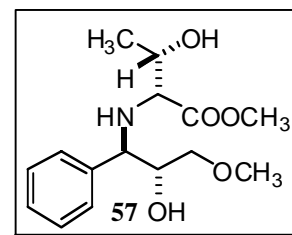


#### - Síntesi de (2R,3S)- 3-hidroxi-2-((1R,2R)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino) butanoat de metil, 57:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **44**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 57%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (d,  $J=6.3$  Hz, 3 H), 2.61 (br s, 2 H), 2.93 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 3.30 (dd,  $J^1=4.0$  Hz,  $J^2=9.7$  Hz, 1 H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J^1=7.4$  Hz,  $J^2=9.7$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.85 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 63.8 ( $\text{CH}$ ), 65.1 ( $\text{CH}$ ), 68.3 ( $\text{CH}$ ), 73.0 ( $\text{CH}_2$ ), 73.1 ( $\text{CH}$ ), 127.9 ( $\text{CH}$ ), 128.2 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 138.3 (C), 174.3 (C) ppm.





IR: 3336.7, 3061.0, 3028.1, 2861.9, 1736.9, 1494.1, 1453.6, 1435.8, 1362.4, 1203.6, 1090.9, 738.2, 699.5  $\text{cm}^{-1}$ .

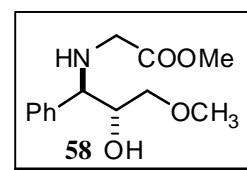
$[\alpha]_{20}^D$  (0.443,  $\text{CDCl}_3$ ): -39.9.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 320.1474; trobada 320.1467.

### - Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)acetat de metil,

**58:**

En un tub de pressió, s'addiciona hidrocloreur de l'èster metílic de glicina (3.2 g, 32.9 mmol) i DIPEA (6.4 ml, 36.6 mmol) i es deixa reaccionar durant 10' a temperatura ambient, sota agitació magnètica. Després s'addiciona perclorat de liti (3.9g, 36.6 mmol), epòxid 1d (0.6 g, 3.7 mmol) i 25 ml de metanol de qualitat HPLC. La reacció s'agita durant 18h a 65°C, i es pot observar que la mescla es converteix en una dissolució totalment incolora i finalment es transforma solució groc-taronja. S'atura la reacció amb aigua i s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'evapora al rotavapor. El cru es purifica amb una cromatografia flash amb sílice (2.5% de trietilamina) i un gradient d'hexà:acetat d'etil. El producte s'obté amb un rendiment del 50%.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.20-3.39 (m, 7 H), 3.68 (s, 3 H), 3.83-3.89 (m, 1 H), 3.98-4.04 (m, 1 H), 7.23-7.38 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 (CH), 59.0 (CH), 64.6 (CH), 72.4 (CH), 73.6 ( $\text{CH}_2$ ), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 138.8 (C), 172.8 (C) ppm.

IR: 3336, 2892, 1737, 1436, 1199, 1116, 965, 759, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{20}^D$  (0.343,  $\text{CDCl}_3$ ): -65.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 276.1212; trobada 276.1204.

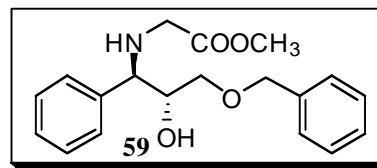
### - Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-3-(benziloxi)-2-hidroxi-1-fenilpropilamino)acetat de metil, **59:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **58**, però utilitzant 10 equivalents d'hidrocloreur de l'èster metílic de glicina. El producte pur s'obté amb un rendiment del 30%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.30 (dd,  $J^1=17.5$  Hz,  $J^2=49.6$  Hz, 2 H), 3.38-3.46 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.90 (d,  $J=4.9$  Hz, 1 H), 4.00-4.04 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 7.26-7.37 (m, 10 H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  48.6 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 64.8 (CH), 71.3 ( $\text{CH}_2$ ), 72.6 (CH), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 137.9 (C), 138.7 (C), 172.8 (C) ppm.

IR: 3335, 2861, 1738, 1453, 1436, 1204, 1093, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

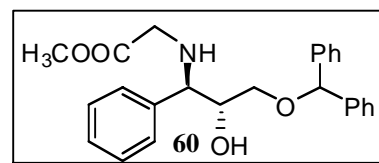


$[\alpha]_D^{20}$  (0.68,  $\text{CHCl}_3$ ): -43.6.  
 HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 330.1705; trobada 330.1689.

**- Síntesi de 2-((1R,2R)-3-(benzidriloxi)-2-hidroxi-1-fenilpropilamino)acetat de metil, 60:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 47%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.32 (dd,  $J^1 = 17.3$  Hz,  $J^2 = 45.6$  Hz, 2 H), 3.39-3.42 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 4.03 (dd,  $J^1 = 4.8$  Hz,  $J^2 = 9.9$  Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 7.21-7.34 (m, 15 H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 64.9 ( $\text{CH}$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 72.8 ( $\text{CH}$ ), 84.4 ( $\text{CH}$ ), 126.9 ( $\text{CH}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 127.5 ( $\text{CH}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 127.7 ( $\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 128.39 ( $\text{CH}$ ), 128.44 ( $\text{CH}$ ), 128.5 ( $\text{CH}$ ), 138.8 (C), 141.9 (C), 172.7 (C) ppm.

IR: 3344, 3060, 3027, 2911, 2868, 1737, 1452, 1436, 1202, 1073, 742, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

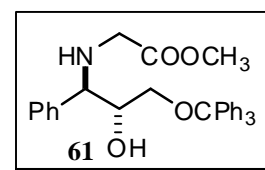
$[\alpha]_D^{20}$  (1.13,  $\text{CDCl}_3$ ): -31.3.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 406.2018; trobada 406.2024.

**- Síntesi de 2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)acetat de metil, 61:**

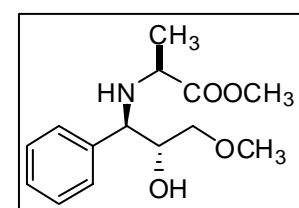
La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 53%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.45 (br s, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.30 (dd,  $J^1 = 17.5$  Hz,  $J^2 = 44.5$  Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.88-3.95 (m, 2 H), 7.30-7.11 (m, 14 H), 7.38-7.45 (m, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.1 ( $\text{CH}$ ), 72.9 ( $\text{CH}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 127.5 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 127.9 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 138.4 (C), 143.8 (C), 172.6 (C) ppm. IR: 3345, 3057, 3025, 2878, 1737, 1490, 1447, 1203, 1070, 1030, 986, 900, 745, 697, 632  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20}$  (0.442,  $\text{CDCl}_3$ ): -13.9. HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 504.2151; trobada 504.2150.



**- Síntesi de (S)- 2-((1R,2R)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)propanoat d'etil, 62a:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 41%.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.23 (br s, 1 H), 2.85 (br s, 1 H), 3.18 (dd,  $J^1=7.1$  Hz,  $J^2=14.1$  Hz, 1 H), 3.24-3.34 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.91-3.95 (m, 1 H), 7.26-7.36 (m, 5 H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=$  19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (CH), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 62.1 ( $\text{CH}_3$ ), 63.7 (CH), 72.9 (CH), 73.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 139.1 (C), 176.3 (C) ppm.

IR: 3329, 2919, 1728, 1455, 1434, 1199, 1095, 740, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

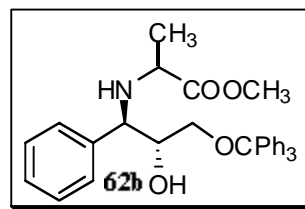
$[\alpha]_D^{20}$  (2.42,  $\text{CDCl}_3$ ) : -78.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 268.1549; trobada 268.1544.

### - Síntesi de (S)- 2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)propanoat de metil, 62b:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 17%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.56 (br s, 1 H), 2.39 (br s, 1 H), 3.00 (dd,  $J^1=4.9$  Hz,  $J^2=10.0$  Hz, 1 H), 3.08 (dd,  $J^1=4.7$  Hz,  $J^2=9.8$  Hz, 1 H), 3.18 (dd,  $J^1=7.1$  Hz,  $J^2=10.0$  Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.81 (t,  $J=4.8$  Hz, 1 H), 3.93 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 13H), 7.40-7.44 (m, 5H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 51.2 (CH), 64.2 (CH), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 138.9 (C), 143.8 (C), 176.2 (C) ppm.

IR: 3334, 3058, 3026, 2930, 2876, 1734, 1448, 1373, 1202, 1155, 1067, 901, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

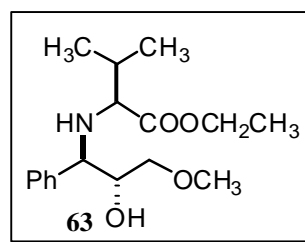
$[\alpha]_D^{20}$  (0.928,  $\text{CDCl}_3$ ): -54.8.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 496.2488; trobada 496.2473.

### - Síntesi de (S)- 2-((1R,2R)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)-3-metilbutanoat d'etil, 81:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 35%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86-0.94 (m, 6 H), 1.28 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 1.90-1.98 (m, 1 H), 2.85 (d,  $J=6.0$  Hz, 1 H), 3.28-3.33 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.38-3.43 (m, 1 H), 3.80 (d,  $J=74.9$  Hz, 1 H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 5H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7 (CH), 59.1, 60.4 ( $\text{CH}_3$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.4 (CH), 64.7 (CH), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 1239.1 (C), 175.2 (C) ppm.

81

IR: 3434, 3332, 3062, 3028, 2961, 2928, 2820, 2364, 2325, 1728, 1602, 1453, 1388, 1367, 1274, 1236, 1188, 1152, 1119, 1027, 966, 760, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{23}^D$  (0.4145,  $\text{CDCl}_3$ ): -1.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 296.1862; trobada 296.1871.

**- Síntesi de (S)-2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)-3-metilbutanoat de metil, 82:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 47%.

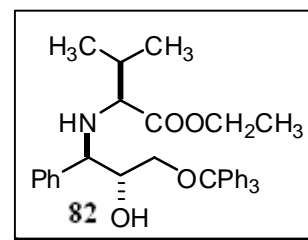
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86-0.94 (m, 6 H), 1.22-1.29 (m, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 2.28 (br s, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.01-3.16 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 4.14-4.21 (m, 2 H), 7.12 (m, 14H), 7.38-7.47 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7 (CH), 60.4 ( $\text{CH}_2$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 64.3 (CH), 64.7 (CH), 73.7 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 138.9 (C), 143.9 (C), 175.1 (C) ppm.

IR: 3335, 3058, 3027, 2959, 2929, 2873, 1727, 1490, 1448, 1184, 1152, 1028, 1001, 745, 699, 632  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{20}^D$  (0.33,  $\text{CDCl}_3$ ): -64.9.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 524.2812; trobada 524.2809.



**- Síntesi de (R)- 2-((1R,2R)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)propanoat de metil, 83:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 56%.

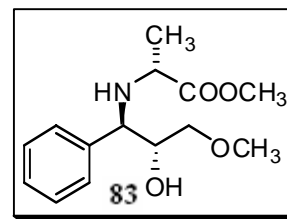
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 3.19-3.36 (m, 6 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 5 H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (CH), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 63.0 (CH), 71.9 (CH), 73.9 ( $\text{CH}_2$ ), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 139.1 (C), 175.6 (C) ppm.

IR: 3329, 2919, 1728, 1455, 1434, 1199, 1095, 740, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

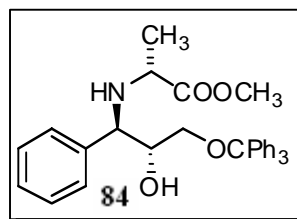
$[\alpha]_{20}^D$  (1.12,  $\text{CDCl}_3$ ): -38.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 290.1368; trobada 290.1361.



- Síntesi de (R)- 2-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)propanoat de metil, 84:

En un tub de pressió, s'addiciona hidrocloreur de l'ester metílic d'alanina (32.9 mmol) i DIPEA (6.4 ml, 36.6 mmol) i es deixa reaccionar durant 10' a temperatura ambient, sota agitació magnètica. Després s'addiciona triflat de calci (65.8 mmol), epòxid 1a (0.6 g, 3.7 mmol) i 25 ml de diosa desoxigenat. La reacció s'agita durant 2 hores a 65°C. S'atura la reacció amb aigua i s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'evapora al rotavapor. El cru es purifica amb una cromatografia flash amb sílice ( 2.5% de trietilamina) i un gradient d'hexà:acetat d'etil. El producte s'obté amb un rendiment del 54%.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (d,  $J$  =6.8 Hz, 3H), 2.97 (dd,  $J^1$  =4.3 Hz,  $J^2$  =9.7 Hz, 1 H), 3.12 (dd,  $J^1$  =4.8 Hz,  $J^2$  =9.7 Hz, 1 H), 3.21 (d,  $J$  =5.8 Hz, 1 H), 3.30 (dd,  $J^1$  =6.8 Hz,  $J^2$  =13.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.92 (d,  $J$  =5.2 Hz, 1H), 7.07-7.30 (m, 14H), 7.42-7.45 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ), 54.2 (CH), 63.6 (CH), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 72.2 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 138.9 (C), 143.8 (C), 175.5 (C) ppm.

IR: 3341, 3058, 3025, 2930, 1734, 1490, 1448, 1211, 1152, 1068, 745, 697, 648  $\text{cm}^{-1}$ .

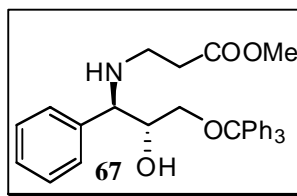
$[\alpha]_D^{20}$ (1.00,  $\text{CDCl}_3$ ): -5.1.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 518.2307; trobada 518.2300.

- Síntesi de 3-((1R,2R)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)propanoat de metil, 67:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 59. El producte pur s'obté amb un rendiment del 61%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.51-2.54 (m, 2 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.14 (dd,  $J^1$  =4.7 Hz,  $J^2$  =9.8 Hz, 1 H), 3.34 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.94-3.96 (d,  $J$  =4.9 Hz 1H), 7.12-7.32 (m, 14H), 7.43-7.46 (m, 6H) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 65.8 (CH), 72.6 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 139.3 (C), 143.8.0 (C), 173.1 (C) ppm.

IR: 3338, 3084, 3057, 2948, 2925, 2873, 1733, 1490, 1448, 1174, 1070, 1030, 899, 763, 745, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ (1.08,  $\text{CDCl}_3$ ): -19.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 496.2488; trobada 496.2475.

**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)acetat d'etil, 68:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **59**, però utilitzant etanol com a solvent en la reacció. El producte pur s'obté amb un rendiment del 3%.

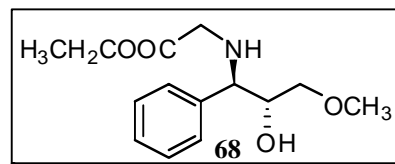
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.21-3.40 (m, 7 H), 3.87 (m, 1 H), 3.97-4.00 (m, 1 H), 4.12-4.19 (dd,  $J^1=7.1$  Hz,  $J^2=14.5$  Hz, 1 H), 7.25-7.37 (m, 5 H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 59.0 ( $\text{CH}_3$ ), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ), 64.7 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (CH), 73.6 ( $\text{CH}_2$ ), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 138.9 (C), 172.3 (C) ppm.

IR: 3308, 2887, 1733, 1186, 1115, 967, 894, 864, 753, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (1.09,  $\text{CDCl}_3$ ): -52.6.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 290.1368; trobada 290.1356.



**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)acetat de benzil, 69:**

En un tub de microones es posa hidroclorur d'èster benzílic de glicina (0.8 mg, 4.1 mmol) i DIPEA (1.1 ml, 6.1 mmol) en presència de 2 ml de dioxà i sota atmosfera d'argó. La mescla es deixa reaccionar 10 minuts i després s'addiciona el triflat de calci (0.4 mg, 1.2 mmol), l'epòxid metilat 1d (0.2 g, 1.2 mmol) i 4 ml més de dioxà. La reacció es deixa durant 2h a 120°C i 300W i es pot observar que la mescla es converteix en una dissolució totalment taronja. La reacció s'atura, s'addiciona aigua i s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i el dissolvent s'evapora al rotavapor. El cru es purifica per cromatografia flash amb sílice (2.5% de trietilamina) i un gradient d'hexà:acetat d'etil com a eluent. El producte s'obté amb un 25% de rendiment.

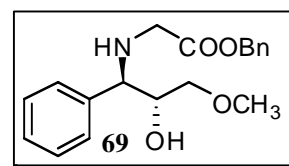
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.25-3.45 (m, 7 H), 3.88 (d,  $J=4.7$  Hz, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 7.28-7.37 (m, 10 H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3$ ), 64.8 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 72.6 (CH), 73.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.55 (CH), 128.59 (CH), 135.6 (C), 138.8 (C), 172.3 (C) ppm.

IR: 3429, 3336, 2892, 1733, 1453, 1199, 1121, 966, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

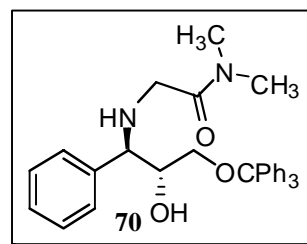
$[\alpha]_D^{20}$  (0.66,  $\text{CDCl}_3$ ): -35.3.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 352.1525; trobada 352.1515.



**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)-*N,N*-dimetilacetamida, 70:**

En un tub de microones es posa aminoalcohol 2a ( 75 mg, 0.16 mmol ), s'addiciona 0.25 ml d'acetonitril i 0.5 ml de dimetilamina aquosa (0.5 ml, 0.5 mmol). La mescla es deixa reaccionant durant 1 hora en el microones a 300W i 105°C. Després el cru es renta amb aigua i diclorometà (x3) i les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i s'evaporen en el rotavapor. El cru es columna en sílice:Et<sub>3</sub>N al 2.5% i amb un gradient d'hexà:acetat d'etil. El producte s'obté amb un 30% de rendiment.



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.82 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.00 (dd, J<sup>1</sup>=4.7 Hz, J<sup>2</sup>=9.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, J<sup>1</sup>=4.9 Hz, J<sup>2</sup>=9.7 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 15H), 7.38-7.42 (m, 5H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 35.6 (CH<sub>3</sub>), 36.0 (CH<sub>3</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH), 72.9 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 138.8 (C), 143.9 (C), 171.0 (C) ppm.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 495.1324; trobada 495.1317.

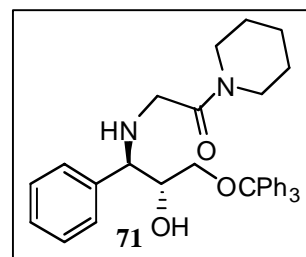
**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-fenil-3-(tritoloxi)propilamino)-1-(piperidin-1-il)etanona, 71:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 70. El producte pur s'obté amb un rendiment del 7%.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.65 (m, 6 H), 3.00 (dd, J<sup>1</sup>=5.0 Hz, J<sup>2</sup>=9.5 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J<sup>1</sup>=5.1 Hz, J<sup>2</sup>=9.4 Hz, 1 H), 3.18 (dd, J<sup>1</sup>=5.1 Hz, J<sup>2</sup>=10.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H) ppm.

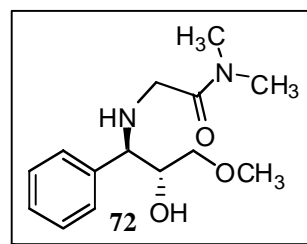
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 43.0 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH), 72.9 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 139.0 (C), 143.9 (C), 169.2 (C) ppm.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 535.3915; trobada 535.4012.



**- Síntesi de 2-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropilamino)-*N,N*-dimetilacetamida, 72:**

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 70. El producte pur s'obté amb un rendiment del 83%.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.83 (s, 3 H), 2.96 (s, 1 H), 3.28-3.34 (m, 7H), 3.88 (d,  $J=4.7$  Hz, 1 H), 3.95-4.00 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.6 ( $\text{CH}_3$ ), 35.9 ( $\text{CH}_3$ ), 59.1 (CH), 65.25 (CH), 72.58 (C), 171.0 (C) ppm.

IR: 3143, 2912, 2800, 2363, 1645, 1496, 1455, 1411, 1393, 1365, 1264, 1166, 1112, 1055, 1004, 987, 950, 926, 881, 798, 759, 706  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.44,  $\text{CDCl}_3$ ): -99.0.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 267.1709; trobada 267.1705.

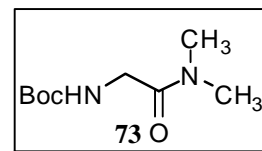
#### - Síntesi de *tert*-butil 2-(dimetilamino)-2-oxoetilcarbammat, **73**:

En un matràs de 50 ml es pesa Boc-Gly-OH (1.5 g, 8.7 mmol), es posa en un bany a  $-40^\circ\text{C}$  i s'addicionen 12 ml de diclorometà anhidre del SPS. La mescla es posa sota argó, s'addiciona trietilamina (1.2 ml, 8.7 mmol) i la mescla es converteix en una dissolució incolora. Després s'addiciona cloroformat d'etil (0.8 ml, 8.7 mmol) i pocs minuts després apareix un sòlid blanc. Després de 10 minuts s'addiciona dimetilamina aquosa (17.4 mmol) i el precipitat es redissol. La solució es deixa atemperar i reacciona a temperatura ambient durant 2h. El cru de reacció es renta amb HCl diluït (x2) i amb una dissolució saturada de bicarbonat (x2). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i s'evaporen a sequedat amb el rotavapor. El cru és un sòlid blanc que és el producte pur i que s'ha obtingut amb un rendiment quantitatiu.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9 H), 2.97 (m, s, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.95 (d,  $J=4.2$  Hz, 2 H), 5.54 (br s, 1H) ppm.

IR: 3271, 2974, 2935, 1715, 1638, 1529, 1365, 1250, 1150, 1045, 955, 940, 868 813  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 225.1224; trobada 225.1215.



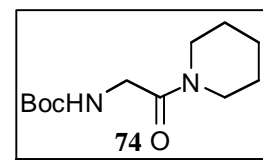
#### - Síntesi de *tert*-butil 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etilcarbammat, **74**:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de **73**. El producte pur s'obté amb un rendiment del 98%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (s, 9 H), 1.43-1.61 (m, 6 H), 3.23 (t,  $J=5.5$  Hz, 3H), 3.48 (t,  $J=5.5$  Hz, 2 H), 3.85 (d,  $J=4.3$  Hz, 2H), 5.53 (br s, s, 1H) ppm.

IR: 3414, 3327, 2975, 2934, 2857, 1710, 1645, 1441, 1365, 1251, 1225, 1053, 1012  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 265.1530; trobada 265.15328.





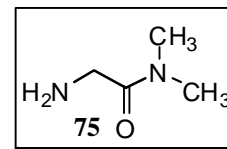
### - Síntesi de 2-amino-N,N-dimetilacetamida, 75:

Es mescla Boc-Gly-NMe<sub>2</sub> 73 ( 1.9g, 9.4 mmol) amb 5 ml de diclorometà i un excès de TFA (15 ml). La mescla es deixa reaccionant a temperatura ambient durant 45'. Després s'evapora el cru al rotavapor i s'obté el producte Gly-dimetilamida desbocada amb un rendiment quantitatiu.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.89 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 4.76 (s, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 34.4 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (CH<sub>3</sub>), multiplet (CH), 165.7 (C) ppm.

IR: 3411, 2943, 1662, 1508, 1423, 1358, 1329, 1171, 1122, 914, 834, 798, 749, 723 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (M+Na<sup>+</sup>): 125.0691; trobada 125.0689.



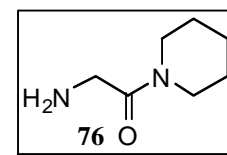
### - Síntesi de 2-amino-1-(piperidin-1-il)etanona, 76:

La síntesi d'aquest producte es realitza de forma anàloga a la síntesi de 75. El producte pur s'obté amb un rendiment quantitatiu.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.61 (m, 6 H), 3.28 (t, J =5.4 Hz, 2H), 3.46 (t, J =5.5 Hz, 2H), 5.10 (s, 6 H) ppm.

IR: 2945, 2864, 1655, 1487, 1437, 1137, 837, 798, 758, 723 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 143.1189; trobada 143.1184.



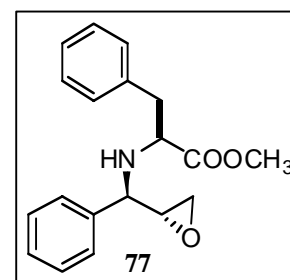
## 2.13. Procediment general per a la formació d'epòxids terminals

En un matràs s'addicionen el diol N-alkilester 50 (1.5 mmol), trifenilfosfina (0.58g, 2.25 mmol) i diisopropil azadicarboxilat (0.45g, 2.25 mmol) en diclorometà (12 ml). Aquesta mescla es deixa refluxant durant 22.5 h. Després d'aquest temps el dissolvent s'evapora sota buit i el cru es purifica realitzant una cromatografia en columna de tipus flash amb un gradient d'hexà i acetat d'etil com a dissolvent (de 100/0 to 95/5). S'obté el producte 77 amb un rendiment del 45%.

### - Síntesi de (R)-1-((R)-((S)-1-metoxycarbonil-2-feniletilamino)-1-fenilmetil)oxirà, 77:

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.60 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.91 (dd, J<sup>1</sup>=13.6 Hz, J<sup>2</sup>=5.6 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.00-7.31 (m, 10H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 40.0 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH), 59.2 (CH), 60.5 (CH), 126.5 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 137.3 (C),



138.9 (C), 174.9 (C) ppm.

IR (film): 3301, 3028, 2950, 1375, 1494, 1454, 1435, 1272, 1200, 1173, 986, 748, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.10,  $\text{CHCl}_3$ ) = -82.3.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 312.1602, trobat 312.1599.

**- Síntesi de (R)-1-((R)-((S)-1-metoxycarbonil-3-metilbutilamino)-1-fenilmetil)oxirà, 78:**

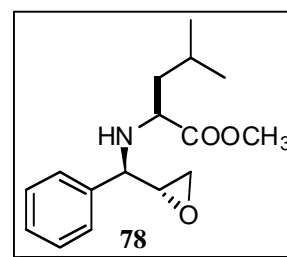
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.71 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 7.30 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 (CH), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 (CH), 56.2 (CH), 60.7 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 139.3 (C), 176.3 (C) ppm.

IR (film): 3319, 2954, 1735, 1455, 1269, 1199, 1163, 749, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (0.17,  $\text{CHCl}_3$ ) = -137.1.

HRMS (ESI+) calc. per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 278.1756, trobat 278.1751.

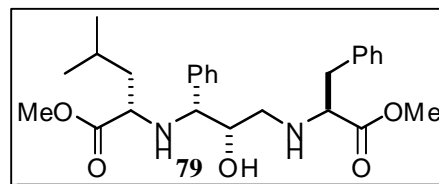


**2.14. Procediment general per a l'obertura d'epòxids terminals**

En un matràs es mescla l'epòxid 77 (77.6 mg, 0.29 mmol) i l'ester metílic de L-triptòfan (75.1 mg, 0.29 mmol) en acetonitril (1,5mL) i s'agiten a 65°C durant 5h sota argó. Després s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru es purifica amb una cromatografia flash utilitzant un gradient d'hexà i acetat d'etil (des de 100/0 a 0/100), per a generar el producte 79 en forma d'oli.

**- Síntesi de (S)-metil-2-((1R,2S)-2-hidroxi-3-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-1-fenilpropilamino)-4-metilpentanoat, 79:**

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.75 (d,  $J= 6.6$  Hz, 3H), 0.86(d,  $J= 16.6$  Hz, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.37(dd,  $J^1=4.4\text{Hz}$ ,  $J^2=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.68 (dd,  $J^1=7.0\text{Hz}$ ,  $J^2=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (dd,  $J^1=7.6\text{Hz}$ ,  $J^2=13.6\text{Hz}$ , 1H), 2.93 (dd,  $J^1=6.0\text{Hz}$ ,  $J^2=13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.05 (dd,  $J^1=5.8\text{Hz}$ ,  $J^2=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.39 (dd,  $J^1=6.2\text{Hz}$ ,  $J^2=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.71 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (m, 2H), 7.25 (m, 8H) ppm.



DEPTQ RMN (MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.9 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH), 62.5 (CH), 64.5 (CH), 72.2 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (CH), 137.2 (C), 139.2 (C), 174.7 (C), 176.4 (C) ppm.

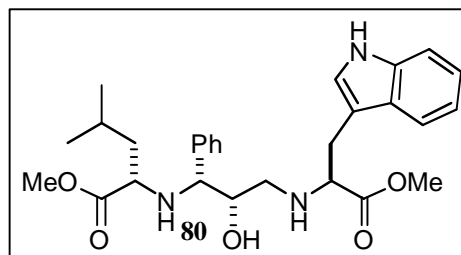
IR: 3320, 2957, 2923, 2864, 2363, 2333, 1742, 1659, 1460, 1264, 1200, 1159, 1076, 704 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (0.18, CHCl<sub>3</sub>) = -47.0.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 457.2679, trobat 457.2714.

**- Síntesi de (S)-metil 2-((1R,2S)-3-((S)-3-(1H-indole-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-hidroxi-1-fenilpropilamino)-4-metilpentanoat, 80:**

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.74 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.85(d, J= 16.6 Hz, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (br s, 2H), 2.41(dd, J<sup>1</sup>=4.0Hz, J<sup>2</sup>=12.5Hz, 1H), 2.69 (dd, J<sup>1</sup>=7.4Hz, J<sup>2</sup>=12.5Hz, 1H), 3.02 (dd, J<sup>1</sup>=5.0Hz, J<sup>2</sup>=11.9Hz, 1H), 3.06 (t, J=7 Hz, 1H), 3.14 (dd, J<sup>1</sup>=5.7Hz, J<sup>2</sup>=14.4Hz, 1H), 3.50 (dd, J<sup>1</sup>=5.8Hz, J<sup>2</sup>=7.2Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.70 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.97-7.56 (m, 9H), 8.12 (br s, 1H) ppm.



DEPTQ RMN (MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.9 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH), 61.7 (CH), 64.4 (CH), 72.3 (CH), 111.2 (CH), 118.6 (CH), 119.4 (CH), 122.0 (CH), 122.7 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 136.2 (C), 139.3 (C), 175.1 (C), 176.5 (C) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> (0.18, CHCl<sub>3</sub>) = -48.2.

HRMS (ESI+) calc. per a C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 457.27, trobada 457.2714.

**2.15. Síntesi de 1-feniletanol per reacció asimètrica de transferència d'hidrogen en presència de catalitzadors de ruteni**

Es flameja un schlenk de 25 ml sota atmosfera d'argó. Després es pesa en el matràs el lligand (0.05 mol) i el [Ru(p-cymene)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (16.8 mg, 0.03 mmol). La mescla es dissol en 8 ml de isopropanol de qualitat HPLC, prèviament desoxigenat, i es deixa formar el precatalitzador a temperatura ambient durant 45 minuts (té un color marró clar).

Mentrestant pulveritza potassa (15.4 mg, 0.27 mmol) i es dissol amb 10 ml d'isopropanol desgassat. Passats els 45' de formació del precatalitzador s'addiciona la potassa dissolta a la mescla. La solució pren un color marró-lila molt més fosc. Es deixa agitar durant 10 minuts a temperatura ambient i s'addiciona l'acetofenona (0.11 ml, 0.92 mmol) prèviament destil·lada, que es deixa reaccionar a temperatura ambient. La mescla va adquirint un color marronós més fosc fins que arriba a una tonalitat totalment fosca.

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>16</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.49 (d, J = 6.4, 3H), 1.95 (s, 1H), 4.88 (q, J = 6.4, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H) ppm.

GC (isocràtic a 105°C, amb una columna β-Dex): t<sub>r</sub> = 108.5 min. i 110.0 min.

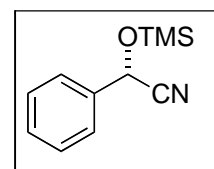
### **2.16. Procediment general per a les reaccions d'addició de TMSCN a aldehids catalitzada per complexos de titani.**

En un matràs de 5 ml en forma de cor, prèviament flamejat, es pesa el lligand (0.032 mmol). Sota atmosfera d'argó s'addicionen 250 microlitres de diclorometà anhidre i s'afegeix Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (8.8 μl, 0.03 mmol). La mescla es deixa reaccionar durant 1 h a temperatura ambient, amb agitació. La solució es refreda a -20°C, s'addiciona benzaldehid (15 μl, 0.15 mmol) i, després, TMSCN (43.4 μl, 0.33 mmol) poc a poc. La solució es deixa reaccionar a aquesta temperatura durant 24 hores. Després s'atura la reacció amb aigua i s'extreu amb diclorometà (x3). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de sodi anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru s'analitza per GC (isocràtic a 85°C) amb una columna quiral del tipus Beta Dex.

#### **- Síntesi de (S)-2-fenil-2-(trimetilsililoxi)acetonitril**

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>17</sup>

GC (isocràtic a 105°C, amb una columna Beta Dex): t<sub>r</sub> = 108.5 min. (majoritari) i 110.0 min. (minoritari).

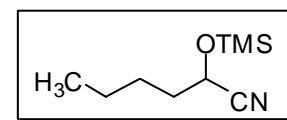


#### **- Síntesi de 2-(trimetilsililoxi)hexanonitril:**

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.22 (s, 9 H), 0.87-1.90 (m, 10H), 2.80 (br s, 1H), 4.50 (m, 1H) ppm.

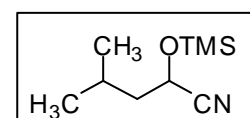
<sup>13</sup>C RMN (50MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.5, 23.1, 24.9, 31.7, 35.9, 62.1, 115.1 ppm. Es fa RMN de l'hidroxi derivat.<sup>17d</sup>

GC (isocràtic a 70°C, amb una columna Beta Dex): t<sub>r</sub> = 40.5 min. (majoritari) i 41.5 min. (minoritari).



#### **- Síntesi de 4-methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanenitril:**<sup>17e</sup>

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz): δ 0.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58-1.92 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, 4-CH), 4.43 (dd, J<sub>1</sub>=6.3 Hz, J<sub>2</sub>=7.8 Hz, 1H, 2-CH) ppm.



$^{13}\text{C}$  RMN (63 MHz):  $\delta$  0.36 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.93, 22.53 ( $\text{CH}_3$ ), 24.12 (C-4), 44.96 (C-3), 59.98 (C-2), 120.33 (CN) ppm.

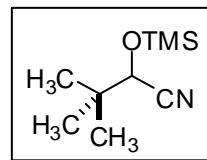
GC (isocràtic a  $85^\circ\text{C}$ , amb una columna Beta Dex):  $t_r$  = 13.1 min. (minoritari) i 13.5 min. (majoritari).

#### - Síntesi de 3,3-dimetil-2-(trimetilsililoxi)butanonitril:

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>17</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.22 (s, 9 H), 1.03 (s, 9 H), 4.00 (s, 1H) ppm.

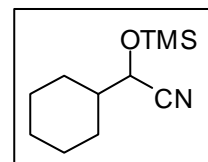
GC (isocràtic a  $70^\circ\text{C}$ , amb una columna Beta Dex):  $t_r$  = 16.0 min. (majoritari) i 16.6 min. (minoritari).



#### - Síntesi de 2-ciclohexil-2-(trimetilsililoxi)acetonitril:

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>17b,17c</sup>

GC (isocràtic a  $85^\circ\text{C}$ , amb una columna Beta Dex):  $t_r$  = 113.1.0 min. (majoritari) i 115.7 min. (minoritari).

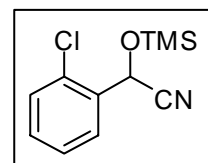


#### - Síntesi de 2-(2-clorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitril:

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>18</sup>

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.26 (s, 9H), 5.80 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 1H) ppm.

GC (isocràtic a  $100^\circ\text{C}$ , amb una columna Beta Dex):  $t_r$  = 98.2 min. (minoritari) i 101.5 min. (majoritari).

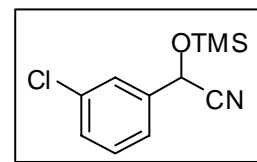


#### - Síntesi de 2-(3-clorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitril:

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>19</sup>

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.26 (s, 9H), 5.80 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 1H) ppm.

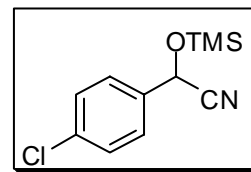
GC (isocràtic a  $100^\circ\text{C}$ , amb una columna Beta Dex):  $t_r$  = 73.4 min. (minoritari) i 80.1 min. (majoritari).



**- Síntesi de 2-(4-clorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitril:**

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>17</sup>

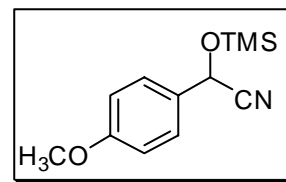
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.25 (s, 9 H); 5.45 (s, 1 H); 7.39-7.40 (m, 4H) ppm.



**- Síntesi de 2-(4-metoxifenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitril:**

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>17b, 17c</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.21 (s, 9 H), 3.82 (s, 3 H), 5.43 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H) ppm.

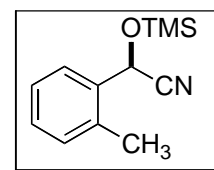


GC (isocràtic a 105°C, amb una columna Beta Dex): t<sub>r</sub> = 349.0 min. (majoritari) i 353.6 min. (minoritari).

**- Síntesi de (R)-2-o-tolil-2-(trimetilsililoxi)acetonitril:**

Les dades espectroscòpiques s'adequen a les trobades en la literatura.<sup>17b, 20</sup>

GC (isocràtic a 95°C, amb una columna Beta Dex): t<sub>r</sub> = 139.4.0 min. (minoritari) i 143.3 min. (majoritari).



### 3. Bibliografia

1. Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4970-4983.
2. Catöen, X.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3253-3258.
3. Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925-11935.
4. Izumi, Y. *Catalysis today*, **1997**, 33, 371-409.
5. Reddy, K. S.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Synthesis-Stuttgart* **2000**, 165-176.
6. Israelsohn, O.; Vollhardt, K. P. C.; Blum, J. *J. Mol. Cat. A-Chem.* **2002**, 184, 1-10.
7. Contel, M.; Jiménez, J.; Jones, P. G.; Laguna, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2515-2518.
8. a) Popa, D.; Puigjaner, C.; Gómez, M.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M.A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2265-2278. b) Rodríguez, B.; Pastó, M.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, 17, 151-160. c) Pastó, M.; Rodríguez, B.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8369-8372. d) Ferrer, S.; Pastó, M.; Rodríguez, B.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, 14, 1747-1752. e) Pericàs, M. A.; Puigjaner, C.; Riera, A.; Vidal-Ferran, A.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Muller, G.; Rocamora, M. *Chemistry-A European Journal*, **2002**, 8, 4164-4178. f) Pastó, M.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *European J. Org. Chem.*, **2002**, 14, 2337-2341. g) Puigjaner, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, 21, 7902-7911.
9. a) Li, Z.-B.; Pu, L. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1065. b) Watts, C.C.; Thoniyot, P.; Hirayama, L.C.; Romano, Singaram, T.B. *Tetrahedron: Asymm.*, **2005**, 16, 1829-1835. c) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8-9.
10. a) Moore, D.; and Pu, L. *Org. Lett.*, **2002**, 11, 1855. b) Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.*, **2005**, 20, 4395-4398.
11. a. Emmerson, D.P.G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 207.
12. Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J.R. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6674-6677.
13. a) Corey, E. J.; Cimprich, K.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3151. b) Neel K., A.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9687-9688. c) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13760-13761.
14. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806.
15. Boyall, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4233.
16. Ohya, T.; Nakahara, S.-I.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *App. Organometal. Chem.* **2001**, 15, 699-709.
17. a) Rajagopal, G.; Kim, S.S.; George, S.C. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, 21, 198-202. b) Hyun Ryu, D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8106-8107. c) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.*

- 1993**, 58, 1515-1522. d) Khan, N. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Singh, S.; Jasra, R. V. *J. Organometal. Chem.*, **2007**, 692, 4361-4366. e) Roos, J.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, 13, 1855-1862. Duboudin, F.; Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O. *Synthesis*, **1982**, 3, 212-214. Mai, K.; Patil, G. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4583-4586.
18. Kurono, N.; Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Ohkuma, T. *J.Org.Chem.*, **2005**, 70, 6530-6532.
19. Nogami, H.; Kanai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, 51, 702-709
20. Matthews, B. R.; Jacson, W. R.; Jayatilake, G. S.; Wilshire, C.; Jacobs, H. A. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1697-1709.
21. Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericas, M. A. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3895-3898



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LLIGANDS CATALÍTICS MODULARS DERIVATS D'EPÒXIDS ENANTIOPURS: AMINOALCOHOLS, AMINOTIOLS I ISÒSTERS PEPTÍDICS

Sílvia Subirats Benet

ISBN:978-84-693-4051-6/DL:T.995-2010